ISSN: 2612-2588

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle **M**alattie **R**are



review
Ipertensione arteriosa polmonare

Le sindromi da edema midollare idiopatico

Porpora trombocitopenica immune

l'opinione
Affettività e sessualità nelle malattie rare

il caso clinico
Gemelli monocoriali con
sindrome di Dravet

pagina dismorfologica
Sindrome di Alagille

Il farmaco
Maralixibat, il primo inibitore
del trasportatore ileale degli acidi biliari
rimborsato dal SSN per la sindrome di Alagille

real-world evidence
Pegcetacoplan in pazienti con EPN:
l'esperienza italiana in pratica clinica

2 anno IX giugno 2025

QUADRIMESTRALE DI ATTUALITA' IN MEDICINA Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano
n. 11 del 10 gennaio 2017 - Poste Italiane Spa Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI

NERIXIA 25

sodio neridronato mg

per via intramuscolare



l'unico[1-3]

Pubblicità rivolta ai medici depositata in AIFA il: 12/04/2024 - VIETATA LA DISTRIBUZIONE/ESPOSIZIONE AL PUBBLICO - Codice AIFA 63.24



25 mg 4 fiale
Euro 57,43

Classe A - RR

25 mg 1 fiala
Euro 14,65

Trattamento domiciliare **efficace** e **approvato** per algodistrofia.*[2-5]

ABIOGEN PHARMA

Per RCP inquadrare il QRcode

*** Indicato per il trattamento sintomatico dell'algodistrofia, con sintomi insorti da meno di 4 mesi.**[4]

Bib.: 1. Linee Guida CRPS Algodistrofia, Regione Toscana aggiornamento 2019. PDF disponibile all'indirizzo http/www.regione.toscana.it/pubblicazioni; 2. Varenna M. et al. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2021 13; doi: 10.1177/1759720X211014020; 3. Varenna M. et al. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022 14; doi: 10.1177/1759720X221142274; 4. RCP Nerixia; 5. Gazzetta Ufficiale Serie Generale - n. 78 del 3 Aprile 2024.



sommario

la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

editoriale

L'importanza di appartenere ad una comunità *worldwide* *B. Bembi* 5

review

Ipertensione arteriosa polmonare: diagnosi precoce e strategia terapeutica
A. Orlando, A. Vergara, B. Baino, S. Caiazza, M. D'Alto 7

Le sindromi da edema midollare idiopatico *M. Varenna* 12

Porpora trombocitopenica immune *F. Frigeri* 16

l'opinione

Affettività e sessualità nelle malattie rare *R.M. Da Riol* 22

il caso clinico

Gemelli monocoriali con sindrome di Dravet: due vite, le stesse sfide *I. Bagnasco, M. Viri* 26

immagini rare

Malformazioni artero-venose polmonari *F. Travaglini* 29

pagina dismorfologica

Sindrome di Alagille *L. Sardella, E. Prada* 31

percorsi formativi

Fenilchetonuria: formazione neuropsicologica per l'individuazione precoce
dei segni di decadimento cognitivo *S. Caviglia, I. Anzuino, L. Borghi, S. Carcereri,
G. De Micco, L. Indelicato, K. Piscopo* 33

il farmaco

Maralixibat, il primo inibitore del trasportatore ileale degli acidi biliari
rimborsato dal SSN per la sindrome di Alagille *E. Nicastro, G. Ranucci, M. Medaglia* 38

Ipertensione arteriosa polmonare: stato dell'arte delle terapie farmacologiche *L. Silva* 41

real-world evidence

Pegcetacoplan in pazienti con EPN: l'esperienza italiana in pratica clinica *E. Metafuni* 44

la voce delle associazioni

Associazione Italiana MAV Odv: rari, insieme *A. Nocentelli, C. Bonomi, P. Erba* 48

direttore scientifico

Bruno Bembi
Medico Pediatra e Genetista, Trieste

comitato di redazione

Simone Baldovino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino

Daria Bettoni, Già responsabile del Settore Farmaci e Farmacovigilanza ASST Spedali Civili di Brescia

Daniela Concolino, Unità operativa complessa di pediatria specialistica e malattie rare, AOU "Mater Domini", Catanzaro

Paola Crosasso, Direttore Struttura Complessa Farmacie Ospedaliere, ASL Citta di Torino

Erica Daina, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Ranica, Bergamo

Daniela Damiani, Professore Associato di Ematologia, Dipartimento di Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Andrea Elena Dardis, Responsabile Laboratorio, Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Emanuela De Juli, Responsabile Coordinamento Aziendale Malattie Rare, Struttura complessa di Pneumologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Antonina Giammanco, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (ProMISE) - Università degli Studi di Palermo; Centro di riferimento regionale per la prevenzione, la diagnosi e la cura delle malattie rare del metabolismo (CERMMET) - Palermo

Laura Obici, Dirigente Medico I livello, Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Rossella Parini, Consulente medico-scientifico per ASST San Gerardo, Ambulatorio Malattie Rare dell'adulto, Monza e per Ospedale San Raffaele, Milano

Dario Roccatello, CMID Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Coordinamento Interregionale Rete Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, SCDU Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Bosco e Università di Torino

Gioacchino Scarano, Primario Emerito di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Rilievo Nazionale San Pio Benevento. Medico Genetista Clinico responsabile dell'Ambulatorio di Genetica Medica, Ospedale Monaldi, Azienda Ospedaliera Rilievo Nazionale dei Colli, Napoli

Angelo Selicorni, Direttore Unità Operativa Complessa di Pediatria, ASST-Lariana, Como

collaboratori

Generoso Andria, Napoli; **Marco Ardigò**, Milano; **Maurizio Aricò**, Pescara; **Maurizio Averna**, Palermo; **Tommaso Beccari**, Perugia; **Andrea Bordugo**, Verona; **Marco Confalonieri**, Trieste; **Carlo Dionisi Vici**, Roma; **Vincenzo Leuzzi**, Roma; **Tiziana Mongini**, Torino; **Giancarlo Parenti**, Napoli; **Luca Sangiorgi**, Bologna; **Maurizio Scarpa**, Udine; **Vincenzo Silani**, Milano; **Antonio Toscano**, Messina; **Giuseppe Zampino**, Roma

norme per gli autori

I contributi spontanei (titolo e scaletta contenutistica) dovranno essere inviati esclusivamente via e-mail, alla Segreteria di Redazione di MR (arianna.nespolon@medpointsrl.it). Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata, dandone pronto riscontro all'Autore.

per richiedere la Newsletter

Volete richiedere la Newsletter della Rivista Italiana delle Malattie Rare?
Collegandovi alla sezione dedicata del sito **https://www.malattierare.eu/pages/richiedi/** potrete accedere al modulo da compilare per ricevere gratuitamente la Newsletter di MR.

MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare





Bruno Bembi
Medico Pediatra
e Genetista, Trieste

L'importanza di appartenere ad una comunità *worldwide*

Medici e ricercatori non dovrebbero mai stancarsi di sottolineare l'assoluta necessità della collaborazione. La comprensione che solo insieme, donne ed uomini di questo mondo, possiamo interpretare gli eventi ed affrontarli è un elemento acquisito nella medicina, da sempre. Non c'è dubbio che possiamo essere più bravi di altri, ma c'è sempre qualcuno più bravo di noi. Saperlo aiuta la sopravvivenza ed il progresso, per tutti. L'integrazione tra gli studi clinici tradizionali e quelli di real-world evidence è un esempio di questa collaborazione. I primi, generalmente svolti in strutture di eccellenza di paesi economicamente avanzati, permettono di validare l'efficacia e la sicurezza di nuovi farmaci o approcci terapeutici. I secondi sono studi più "poveri", si possono fare sul territorio *anche dove non esistono strutture sofisticate. Misurano la risposta di gruppi di pazienti in ambiente di vita quotidiana, servono a monitorare la sicurezza dei trattamenti, la loro compliance, l'efficacia delle strategie d'intervento ed aiutano le decisioni delle autorità regolatorie. Ecco che in un mondo interconnesso come quello attuale credere di essere i più bravi, di non avere bisogno degli altri e poterne fare a meno (magari su base etnica o di* nazione*), diventa un segnale di patologia. Una patologia sociale cui si dovrebbe porre rimedio prima che la malattia diventi inguaribile.*

Questo secondo numero, di un turbolento 2025, è una vetrina di real-world evidence, di cui troviamo ripetuti esempi. Elisabetta Metafuni ci presenta i risultati positivi dello studio multicentrico italiano sul trattamento dell'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) con pegcetacoplan, sovrapponibili a quelli di analoghi studi negli Stati Uniti, Francia e Regno Unito. Emanuele Nicastro e coll. ci portano i risultati del trattamento del prurito colestatico nella sindrome di Alagille (ALGS) con maralixibat, mentre Stefania Caviglia e coll. descrivono i risultati del neurosviluppo nel follow-up a lungo termine della fenilchetonuria (PKU).

Anche l'innovazione terapeutica con biologici è fortemente rappresentata, oltre che per l'EPN anche per l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP), la ALGS, la PKU e la porpora trombocitopenica immune (PTI). Una carrellata di opzioni che ampliano le prospettive d'intervento, garantendo il miglioramento della qualità di vita per i malati rari.

Nel contesto degli interventi, va segnalata l'omogeneità delle presentazioni relative all'IAP e alla ALGS, che inquadrano in modo eccellente percorsi e novità farmacologiche. Nel primo caso, Orlando et al. propongono un'ottima schematizzazione clinico-diagnostica della malattia, integrata dall'analisi di Lorenzo Silva sulla terapia. Nel secondo caso Elisabetta Prada e Letizia Sardella descrivono nella pagina dismorfologica la complessità multiorgano della ALGS, integrata dai dati dell'esperienza con maralixibat.

La parte polmonare *è completata da Francesca Travaglini che, nella sezione* immagini rare, *illustra le malformazioni artero-venose polmonari.*
La densità della rubrica di review *è completata dall'apporto di Massimo Varenna sulle sindromi da edema midollare idiopatico, fonti di dolore di difficile inquadramento, e di Ferdinando Frigeri che disegna un'utile sintesi della PTI.*
*A loro volta, nel caso clinico, Irene Bagnasco e Maurizio Viri affrontano la complessità terapeutica della sindrome di Dravet in due gemelli monozigoti, mentre Rosalia Da Riol, nell'*opinione*, ci porta al vissuto di sessualità ed affettività nella vita quotidiana dei pazienti e delle famiglie. Argomenti delicati, su cui Da Riol ha sviluppato una lunga e preziosa esperienza, aiutando a superare i tabù che relegavano questi temi nell'ambito del pudore individuale. La qualità di vita è anche il punto critico del follow-up neuropsicologico nella PKU che mette in luce l'assoluta necessità della stretta collaborazione con e tra i servizi neuropsicologici specie nel passaggio tra età pediatrica ed adulta.*
Il vivere nell'incertezza è, infine, una delle angosce dei malati affetti da malformazioni artero-venose, la cui Associazione è l'ospite di questo numero. Alessio Nocentelli, Chiara Bonomi, e Pamela Erba ci illustrano l'esperienza della MAV Odv, nata nel 2009, ed i programmi in corso.

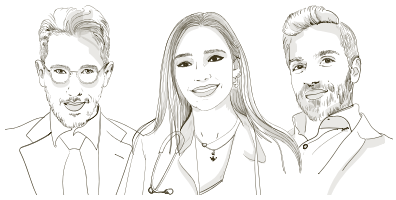
Come sempre: una buona lettura!

Bruno Bembi



Ipertensione arteriosa polmonare: diagnosi precoce e strategia terapeutica

Antonio Orlando[1], Andrea Vergara[1], Bianca Baino[2], Silvia Caiazza[1], Michele D'Alto[1]
[1]U.O.C. Malattie Cardiologiche Congenite negli Adulti - GUCH, Dipartimento Medico e Cardiologico, A.O.R.N. dei Colli, Ospedale Vincenzo Monaldi, Napoli; [2]Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Napoli Federico II, A.O.R.N. dei Colli, Ospedale Vincenzo Monaldi, Napoli



L'ipertensione polmonare (PH) è una condizione emodinamica caratterizzata dall'incremento dei valori pressori del circolo polmonare e può essere isolata o associata a patologie respiratorie, cardiache, infettive e sistemiche.
Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea delle Malattie Respiratorie (ERS), pubblicate nel 2022, identificano 5 grandi gruppi di PH (**Tab. 1**)(1):

- **Gruppo 1** Ipertensione arteriosa polmonare (PAH)
- **Gruppo 2** PH associata a malattie del cuore sinistro
- **Gruppo 3** PH associata a malattia polmonare e/o ipossiemia
- **Gruppo 4** PH associata ad ostruzione dell'arteria polmonare
- **Gruppo 5** PH da meccanismi non chiari e/o multifattoriali.

La diagnosi emodinamica è definita da una pressione arteriosa polmonare media (mPAP) >20 mmHg, in condizioni di riposo, misurata in maniera invasiva mediante cateterismo cardiaco destro (RHC), il quale consente misurazioni di parametri come la pressione di incuneamento polmonare (PAWP), corrispondente alla pressione telediastolica del ventricolo sinistro, e le resistenze vascolari polmonari (PVR) espresse in Unità Wood (WU). In base a questi tre parametri si identificano tre fenotipi emodinamici di PH:

- pre-capillare, dove vi è una mPAP > 20 mmHg, PAWP ≤15 mmHg e PVR >2 WU
- post-capillare isolata, con mPAP > 20 mmHg, PAWP > 15 mmHg e PVR ≤2 WU
- combinata post- e pre-capillare, con mPAP > 20 mmHg, PAWP > 15 mmHg e PVR > 2 WU.

I pazienti del gruppo 1, cioè con ipertensione arteriosa polmonare (PAH), sono quelli con una PH pre-capillare in cui siano state escluse cause secondarie come il tromboembolismo polmonare, patologie respiratorie ostruttive e restrittive, ecc. Infine, è stata reintrodotta la definizione di PH da sforzo basata sull'incremento della mPAP in rapporto all'aumento della portata cardiaca (PC) (mPAP/PC slope >3 mmHg/l/min) durante l'esercizio fisico (**Tab. 2**).

La PAH colpisce maggiormente le donne giovani, ma non risparmia le età estreme: è spesso diagnosticata in pazienti di mezza età o anziani con comorbidità cardiache o polmonari

Epidemiologia

Le stime attuali suggeriscono una prevalenza di PH nella popolazione globale di circa l'1% e le forme dei gruppi 2 e 3 sono di fatto le più frequenti. L'incidenza e la prevalenza di PAH è molto più bassa (circa 6 e 48-55 casi/milione di adulti, rispettivamente).
La PAH colpisce maggiormente le donne giovani, ma non risparmia le età estreme. Registri di malattia in Europa e negli Stati Uniti hanno mostrato che la PAH è oggi frequentemente diagnosticata in pazienti di mezza età o anziani, molti dei quali con comorbidità cardiache o polmonari. Ciò rende più difficile la diagnosi differenziale tra i vari gruppi (2, 3).

Diagnosi

L'iter diagnostico della PAH si incentra su due momenti: il sospet-

tab. 1 | Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare

GRUPPO 1 - Ipertensione arteriosa polmonare (PAH)
1.1 Idiopatica
1.1.1 Pazienti che non rispondono al test di vasoreattività
1.1.2 Pazienti che rispondono al test acuto di vasoreattività
1.2 Ereditaria
1.3 Associata all'assunzione di farmaci o tossine
1.4 Associata a:
1.4.1 Malattie del tessuto connettivo
1.4.2 Infezione da HIV
1.4.3 Ipertensione portale
1.4.4 Cardiopatie congenite
1.4.5 Schistosomiasi
1.5 PAH con caratteristiche di coinvolgimento venoso/capillare (PVOD/PCH)
1.6 PAH persistente del neonato
GRUPPO 2 - PH associata a malattie del cuore sinistro
2.1 Scompenso cardiaco
2.1.1 con frazione di eiezione preservata
2.1.2 con frazione di eiezione ridotta
2.2 Valvulopatie
2.3 Condizioni cardiovascolari congenite/acquisite che causano PH post-capillare
GRUPPO 3 - PH associata a malattia polmonare e/o ipossiemia
3.1 Patologia polmonare ostruttiva o enfisema
3.2 Patologia polmonare restrittiva
3.3 Patologia polmonare con pattern misto ostruttivo e restrittivo
3.4 Sindromi da ipoventilazione
3.5 Ipossia non associata a patologia polmonare (es. esposizione ad elevate altitudini)
3.6 Anomalie dello sviluppo polmonare
GRUPPO 4 - PH associata ad ostruzione dell'arteria polmonare
4.1 PH cronica trombo-embolica
4.2 Altri tipi di ostruzione delle arterie polmonari
GRUPPO 5 - PH con meccanismi non chiari e/o multifattoriali
5.1 Malattie ematologiche
5.2 Malattie sistemiche
5.3 Malattie metaboliche
5.4 Insufficienza renale cronica con necessità o meno di emodialisi
5.5 Microangiopatia trombotica tumorale polmonare
5.6 Mediastinite fibrosante

HIV, virus dell'immunodeficienza umana; PAH, ipertensione arteriosa polmonare; PCH, emangiomatosi capillare; PH, ipertensione polmonare; PVOD, malattia veno-occlusiva polmonare.

tab. 2 | Classificazione emodinamica delle varie forme di ipertensione polmonare

Definizione	Caratteristiche emodinamiche
PH	mPAP>20 mmHg
PH pre-capillare	mPAP>20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR >2 UW
PH post-capillare isolata (IpcPH)	mPAP>20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤2 UW
PH combinata pre- e post-capillare (CpcPH)	mPAP>20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >2 UW
PH da sforzo	Pendenza mPAP/CO >3 mmHg/l/min (tra condizioni di riposo e sforzo)

CO, portata cardiaca; mPAPm, pressione arteriosa polmonare media; PH, ipertensione polmonare; PAWP, pressione di incuneamento capillare polmonare; PVR, resistenza vascolare polmonare.

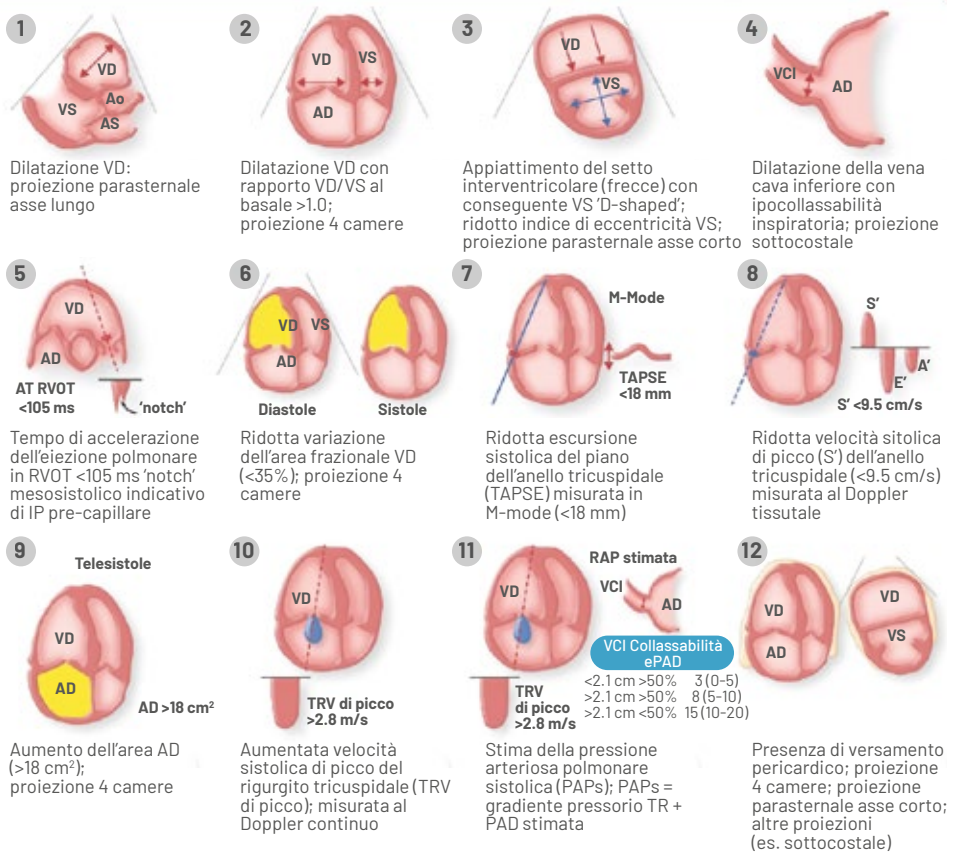
Il sintomo cardine della PAH è la dispnea da sforzo, a carattere ingravescente e spesso associata ad astenia e affaticabilità

to di malattia (che deve essere precoce per un rapido referral al centro esperto) e l'identificazione delle comorbidità per consentire una corretta classificazione.
I sintomi e i segni di PAH sono spesso aspecifici e principalmente correlati alla disfunzione del ventricolo destro.
Il sintomo cardine è la dispnea da sforzo, a carattere ingravescente, associata spesso ad astenia e facile affaticabilità; i segni di scompenso destro quali il turgore giugulare e gli edemi declivi si verificano nella fase più avanzata della malattia (4).

Esami strumentali

L'iter diagnostico prevede diversi esami strumentali. All'**elettrocardiogramma** (ECG) i reperti tipici sono deviazione assiale destra, blocca di branca destra, onda P polmonare, segni di sovraccarico ventricolare destro.
Un ECG normale, tuttavia, non esclude la presenza di PAH, soprattutto nelle fasi precoci di malattia. Quando un ECG normale si associa a normali livelli di BNP/NT-proBNP la probabilità di PAH è bassa (5).
L'**ecocardiogramma**, invece, è un esame non invasivo di grande utilità in quanto consente lo studio delle camere cardiache (dimensioni e contrattilità), la stima indiretta delle pressioni polmonari, l'entità della congestione del circolo polmonare e sistemico.
Una valutazione ecocardiografica completa per sospetta PH include la valutazione dei segni diretti

fig. 1 | **Parametri ecocardiografici di ipertensione polmonare**



Modificata da Humbert M, et al. Eur Heart J. 2022

L'ecocardiogramma permette di stimare la pressione sistolica nell'arteria polmonare e di individuare la cardiopatia

(la stima della pressione arteriosa polmonare sistolica [sPAP]) ed indiretti (dilatazione sezioni destre, riduzione degli indici di cinesi, dilatazione e/o ipocollassabilità della vena cava inferiore), con l'obiettivo di assegnare un livello ecocardiografico di probabilità (6) (**Fig. 1**).

Lo studio cardio-polmonare va integrato con la radiografia del torace, anche se poco praticata, in cui si può riscontrare un aumento delle dimensioni della silhouette cardiaca con accentuazione del primo arco di destra (atrio destro) e del secondo arco di sinistra (tronco polmonare), congestione ilare associata a ridotta vascolarizzazione periferica (immagine ad "albero potato"). Tuttavia, oggi viene preferita la **TC torace ad alta risoluzione**, dove nel dettaglio è possibile analizzare l'ingrandimento dell'arteria polmonare (PA), un rapporto PA-aorta >0.9, camere cardiache destre dilatate e un rapporto vaso/bronco a favore del vaso. La TC del torace consente di identificare forme rare come la malattia polmonare veno-occlusiva polmonare o emangiomatosi capillare (7).

Le radiografie del torace evidenziano la dilatazione delle arterie polmonari e l'iperfusione polmonare, mentre l'ECG mostra la tensione e l'ipertrofia del ventricolo destro

Nei pazienti con PAH, le **prove di funzionalità respiratoria** sono generalmente normali o lievemente alterate. La diffusione alveolo-capillare (DLCO) può essere normale o lievemente ridotta. All'emogasanalisi arteriosa di solito vi è una PaO2 normale o leggermente ridotta, mentre la PaCO2 è tipicamente normale o inferiore al normale a causa dell'iperventilazione. Una **scintigrafia polmonare di ventilazione/perfusione** (V/Q) è utile per rilevare segni di ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH). In assenza di malattia polmonare, una normale scintigrafia di perfusione esclude la CTEPH con un valore previsto negativo del 98%. Nella maggior parte dei pazienti con PAH, la scintigrafia V/Q è normale o mostra un pattern ma-

culato, ma nessun difetto di perfusione tipico caratteristico di CTEPH (8).

La **risonanza magnetica** (RMN) cardiaca valuta in modo accurato e riproducibile le dimensioni, la morfologia e la funzione atriale e ventricolare, ma anche la deformazione miocardica, il flusso sanguigno attraverso le valvole ed i vasi, la quantizzazione della gittata sistolica, la presenza di shunt intra- o extra-cardiaci. Anche se il costo e la disponibilità ne precludono l'uso routinario, la RMN è sensibile nel rilevare i primi segni di PH e diagnosticare CHD.

L'etiologia **genetica** ha un ruolo importante. Le mutazioni *BMPR2*, *TBX4* (più frequente tra gli adulti), *ALK1* (più frequente nelle forme pediatriche) e *ENG* sono i reperti genetici più comuni nei casi di PAH idiopatica. Le persone con mutazione *BMPR2* hanno un rischio di sviluppare PAH circa del 20%, con una penetranza più alta nelle donne (42%) rispetto agli uomini (14%) (9).

Il **test da sforzo cardiopolmonare** è uno strumento utile per valutare i meccanismi fisiopatologici che portano all'intolleranza all'esercizio. I pazienti con PAH mostrano un pattern tipico, con una bassa pressione parziale di fine espirazione di CO2, un elevato equivalente ventilatorio di CO2, un basso polso di O2 e un basso picco di assorbimento di O2.

tab. 3 | **Parametri emodinamici da misurare e calcolare durante il cateterismo cardiaco destro**

Variabili misurate	Valori normali
Pressione atriale destra (PAD) media	2-6 mmHg
Pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs)	15-30 mmHg
Pressione arteriosa polmonare diastolica (PAPd)	4-12 mmHg
Pressione arteriosa polmonare media (PAPm)	8-20 mmHg
Pressione di incuneamento capillare polmonare (PAWP)	≤15 mmHg
Portata cardiaca (PC)	4-8 l/min
Saturazione venosa mista di ossigeno (Sv02a)	65-80%
Saturazione arteriosa di ossigeno (SaO2)	95-100%
Pressione arteriosa sistemica (PAs)	120/80 mmHg
Parametri calcolati	**Valori normali**
Resistenze vascolari polmonari (RVP)	0.3-2.0 UW
Resistenze vascolari polmonari indicizzate (RVPi)	3-3.5 UW*m2
Resistenze polmonari totali (RPT)	<3UW
Indice cardiaco (IC)	2.5-4.0 l/min/m2
Gittata sistolica (SV)	60-100 ml
Gittata sistolica indicizzata (SVi)	3-47 ml/m2
Compliance dell'arteria polmonare (PAC)	>2.3 ml/mmHg

Per porre la diagnosi è necessario il cateterismo della porzione destra del cuore, effettuato dalla vena giugulare interna di destra o dalla vena femorale o dalla branchiale

Il **cateterismo cardiaco destro** (RHC) è il gold standard per la diagnosi di PH. Di solito viene effettuato dalla vena giugulare interna di destra o dalla vena femorale o dalla brachiale. Tramite un catetere flottante a tre vie (catetere di Swan Ganz) è possibile misurare in maniera diretta la pressione in atrio destro, ventricolo destro, arteria polmonare, la pressione di incuneamento capillare, la saturazione di ossigeno venoso misto (SvO2). In maniera indiretta, è possibile calcolare parametri di grande utilità come la gittata cardiaca e le resistenze vascolari polmonari (10) (**Tab. 3**).

Nei pazienti incidenti (prima diagnosi) con PAH idiopatica, ereditaria o indotta da farmaci, l'RHC viene completato con il test di vasoreattività polmonare con l'obiettivo di identificare i pazienti responder al trattamento con calcio-antagonisti. Il test si effettua generalmente con ossido nitrico inalatorio.

Una risposta positiva è definita dalla presenza dei tre criteri seguenti: riduzione di mPAP di ≥10 mmHg, mPAP ≤40 mmHg, gittata cardiaca aumentata o invariata (1).

Nei pazienti con un quadro clinico dubbio, in cui vi è il sospetto di PAH associata ad una concomitante disfunzione ventricolare sinistra e con valori di PAWP tra 12 e 15 mmHg, è possibile eseguire il fluid challenge test, che consiste nel somministrare per via endovenosa 500 mL (o ~7 mL/kg) di soluzione fisiologica in 5-10 minuti. Il test risulta positivo se dopo l'infusione si assiste ad un aumento anomalo della PAWP fino a valori ≥18 mmHg. Tale condizione viene definita ipertensione post-capillare "occulta" (hidden post-capillary PH).

L'RHC da sforzo è il gold standard per valutare l'emodinamica cardiopolmonare durante esercizio e per definire la PH da sforzo. È utile nei pazienti con dispnea inspie-

gabile ed emodinamica normale a riposo al fine di rilevare precocemente la PVD o la disfunzione del cuore sinistro.

Terapia farmacologica

L'approccio terapeutico nei pazienti responder al test di vasoreattività si basa *in primis* sull'uso dei calcio-antagonisti (CCB). Nei non-responder, invece, la terapia si basa su farmaci che agiscono principalmente su tre *pathway*:

- Antagonisti recettoriali dell'endotelina: bosentan, ambrisentan, macitentan
- Inibitori della fosfodiesterasi-5 (sildenafil e tadalafil), e stimolatori della guanilato ciclasi solubile (riociguat)

L'approccio terapeutico varia tra pazienti responder e non-responder al test di vasoreattività, utilizzando i calcio-antagonisti per i primi e una combinazione di farmaci mirati a tre pathway principali per i non-responder

- Analoghi della prostaciclina come iloprost, treprostinil ed epoprostenolo ed agonisti del recettore della prostaciclina (selexipag) (1).

Sotatercept, un farmaco biologico che agisce come inibitore del segnale delle activine, rappresenta una interessante opzione per interagire su un nuovo pathway, quello delle activine e del BPM (Bone Morphogenetic Protein pathway). Dettagli in merito ai farmaci e ai pathway su cui agiscono sono trattati nell'articolo a pagina 41 di questo numero della rivista.

Conclusioni

La diagnosi di PH in generale e di PAH in particolare è un processo complesso che prevede una serie di esami diagnostici e deve essere affidata ad un team multidisciplinare esperto.

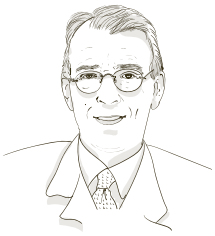
Un corretto percorso diagnostico è alla base di una gestione ottimale dei pazienti con PH/PAH.

Bibliografia

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022; 43(38): 3618-3731.
2. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med. 2016;4(4):306–22.
3. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med. 1987;107(2):216–23.
4. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2011;37(5):1096–103.
5. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1):1801899.
6. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(7):685–713.
7. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1):1801915.
8. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. Eur Radiol. 2020; 30(9):4918–4929.
9. D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, et al. Right Heart Catheterization for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Controversies and Practical Issues. Heart Fail Clin. 2018;14(3):467-477.



Le sindromi da edema midollare idiopatico



Massimo Varenna
U.O.C. Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano

Benché nella pratica clinica vengano spesso assimilate alla sindrome algodistrofica, queste affezioni presentano caratteristiche peculiari tali da conferire loro la dignità di una propria identità nosologica. Ciò in ragione del fatto che gli attuali criteri diagnostici della malattia algodistrofica non possono prescindere da tutta una serie di manifestazioni cliniche di ordine vasomotorio, trofico e neurologico non rilevabili in corso di tali malattie. Non va tuttavia dimenticato che, almeno da un punto di vista patogenetico, esistono delle strette analogie con il subset delle algodistrofie generate da un evento traumatico, fratturativo o meno che sia.

Per rimanere in ambito nosologico, rimane ancora insoluta la questione se le due malattie che vengono comunemente annoverate in questo capitolo siano effettivamente due patologie distinte o, viceversa, siano varianti esclusivamente topografiche della medesima malattia. A scopo puramente didattico, manterremo la distinzione attualmente riconosciuta, utilizzando la tradizionale nomenclatura coniata quando la radiologia convenzionale era l'unico strumento diagnostico disponibile: parleremo quindi di **osteoporosi transitoria dell'anca** (transient osteoporosis of the hip, TOH) e **osteoporosi regionale migrante** (transient regional osteoporosis, RMO). L'avvento della risonanza magnetica nucleare (RMN), oltre a conferire un riscontro iconografico distintivo ("*edema midollare*"), ha chiarito in qualche misura il reale significato della perdita regionale di densità radiologica ossea.

Le microfratture innescano un processo patogenetico che coinvolge lesioni vascolari, infiammazione e ischemia, portando a necrosi ossea e fragilità scheletrica

Il peculiare riscontro alla RMN rappresenta infatti il comune denominatore che giustifica l'attuale inquadramento nosografico: l'alterato segnale ipointenso nelle sequenze T1-pesate, iperintenso nelle sequenze T2-pesate e con soppressione del grasso (STIR) e con spiccato enhancement post-contrastografico costituisce il tratto distintivo ed è correlato alle caratteristiche cliniche dalle due malattie e, in qualche misura, al razionale delle strategie terapeutiche comunemente impiegate.

Fisiopatologia

In maniera simile alle forme di edema midollare la cui genesi è da riferirsi ad un trauma, nelle forme non traumatiche, la (micro)frattura rappresenterebbe il *primum movens* che innesca il processo patogenetico; la concomitante lesione vascolare, lo stravaso ematico e l'infiltrato infiammatorio che rapidamente compare concorrono al quadro, delineando quindi anche una concausa ischemica e flogistica.

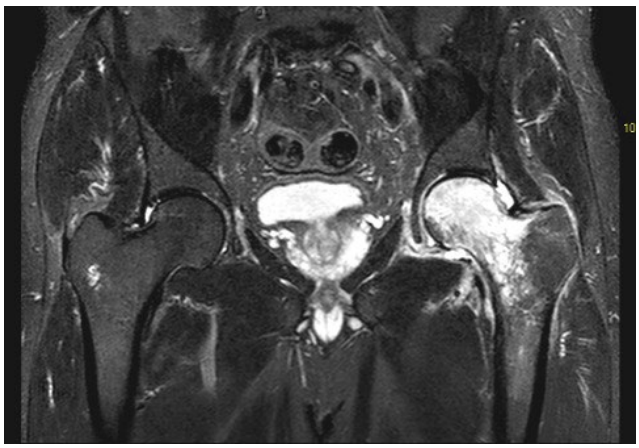
La reazione infiammatoria locale secondaria al microcrack induce il richiamo di cellule dell'immunità innata (neutrofili e monociti/macrofagi), evento che innesca il processo di riparazione del danno anatomico sottostante; collateralmente, lo stravaso ematico, l'aumento della pressione intramidollare, l'ipossia e l'acidosi metabolica esitano in un circolo auto-amplificante caratterizzato da necrosi midollare e fragilità scheletrica secondaria sia al processo flogistico che al disturbo del microcircolo.

Osteoporosi transitoria dell'anca

Le prime descrizioni della TOH risalgono alla seconda metà del '900 in giovani donne al terzo trimestre di gravidanza o nel primo puerperio. Dati epidemiologici attuali identificano invece i maschi di età intermedia come principali soggetti a rischio, con un rapporto maschi:femmine di circa 3 a 1. I pochi studi epidemiologici, al netto di casistiche di numerosità inadeguata, si sono prodotti nel tentativo di individuare fattori di rischio o eventi predisponenti che possono determinare l'insorgenza della malattia. Tra questi sono stati segnalati l'abuso d'alcol, l'abitudine tabagica, l'uso di glucocorticoidi e la già menzionata gravidanza – tutti fattori già noti per il loro effetto osteofragilizzante. Nella forma gravidica, il disturbo circolatorio secondario al "furto" placentare, insieme all'incremento del carico meccanico sono stati proposti quali ulteriori possibili fattori patogenetici. Nella quasi totalità dei casi la patologia si manifesta con un interessamento monolaterale (rarissime le forme bilaterali), con dolore particolarmente invalidante a cadenza non esclusivamente meccanica, con poussés dolorose a riposo ma con un peggioramento al carico e grave impotenza funzionale; l'esordio doloroso può talvolta essere subacuto e insidioso e viene riferito in regione inguinale, nella porzione anteriore o mediale della coscia o posteriormente in regione glutea. Inoltre, quando approfonditamente indagata, l'anamnesi può risultare positiva per sforzi fisici o pregressi traumi anche modesti in circa il 5-10% dei casi.
A volte, invece, il paziente riferisce un eccessivo stress meccanico immediatamente precedente alla comparsa della sintomatologia dolorosa, inteso come un carico prolungato ed inusuale, ad esempio una lunga camminata. Il riscontro RMN si manifesta precocemente – a volte evidenziabile anche a 48 ore dall'esordio clinico – con le summenzionate caratteristiche tipiche: l'edema locale spesso si presenta con pattern omogeneo con impegno di tutta o più raramente della sola porzione laterale di testa femorale, collo e regione intertrocanterica, a margini netti, senza difetti focali di diffusione (**Fig. 1**). L'impiego di apparecchiature ad alta definizione consente di individuare una rima di frattura sottocorticale secondo alcune segnalazioni in circa la metà dei casi (1). La presenza di una rima di frattura subcondrale o il risparmio di un'area subcondrale sembrano essere fattori predittivi di evoluzione anatomica in senso osteonecrotico (2). La scintigrafia, invece, spesso mostra un rapido riscontro con una lenta riduzione nel tempo dell'ipercaptazione del tracciante radiomarcato.
La sola limitazione del carico solitamente conduce ad una risoluzione spontanea del quadro clinico in un tempo variabile nell'arco di 4-24 mesi. La prognosi, infine, è buona intesa come una *restitutio ad integrum*, anche se possono insorgere alcune complicanze: come già accennato, la frattura subcondrale, oltre ad essere la causa stessa della malattia, potrebbe essere indicativa di un'evoluzione verso una necrosi avascolare. Aneddotiche sono le segnalazioni di fratture del collo femorale a tutto spessore, segnalate soprattutto durante il puerperio nelle forme postgravidiche.

Nel caso della osteoporosi transitoria dell'anca la RMN mostra edema locale omogeneo e fratture sottocorticali, predittive di evoluzione osteonecrotica

fig. 1 | **RMN di un caso di osteoporosi transitoria dell'anca sinistra**



Intensa alterazione di segnale con le caratteristiche dell'edema midollare interessante testa, collo e regione intertrocanterica

Osteoporosi regionale migrante

Non raramente tale affezione può rappresentare l'evoluzione della TOH la cui dia-

La diagnosi differenziale tra TOH e RMO richiede valutazione longitudinale e anamnesi accurata, con periodi intercritici variabili fino a 10 anni

tab. 1 | **Osteoporosi transitoria dell'anca ed osteoporosi regionale migrante: caratteristiche distintive e similitudini**

	TOH	RMO
Sesso	Maschi di età intermedia, donne gravide (terzo trimestre) e in puerperio	Maschi di età intermedia
Sedi coinvolte	Anca	Grosse articolazioni dell'arto inferiore
Lateralità	Monolaterale (90-95%)	Evoluzione prossimo-distale con carattere asimmetrico
Decorso	Possibile un interessamento controlaterale. Possibile manifestazione d'esordio di una RMO	Tipicamente recidivante
Dolore	Intenso. Spesso presente anche in scarico	Intenso, sproporzionato rispetto alla clinica. Tipicamente peggiorato dal carico meccanico
Fattori predisponenti	Gravidanza, alcol (?), fumo (?), sforzo fisico	Sforzo fisico (?), sovraccarico funzionale (?)
Caratteristiche Rx	Osteoporosi regionale	Osteoporosi regionale
Caratteristiche RMN	Distribuzione estesa Ipointensità in sequenze T1 Iperintensità in sequenze T2 e STIR Enhancement post-contrastografico	Distribuzione variabile Ipointensità in sequenze T1 Iperintensità in sequenze T2 e STIR Enhancement post-contrastografico
Captazione scintigrafica	Presente; lenta negativizzazione	Presente; lenta negativizzazione
Prognosi	Guarigione	Guarigione
Evoluzione in AVN	Possibile	Possibile

TOH, Osteoporosi transitoria dell'anca; RMO, Osteoporosi regionale migrante; RMN, Risonanza magnetica nucleare; AVN, Necrosi avascolare.

gnosi viene posta in tempi successivi quando alla prima localizzazione a livello dell'anca compare un'ulteriore localizzazione a livello delle grosse articolazioni dell'arto inferiore. La RMO appartiene allo stesso spettro patologico della TOH manifestandosi con episodi coinvolgenti plurimi siti scheletrici a livello delle grosse articolazioni degli arti inferiori (anca, caviglia, ginocchio). La **tabella 1** sintetizza le differenze e le analogie tra le summenzionate condizioni. Dal punto di vista epidemiologico la patologia si manifesta spesso in pazienti maschi tra la IV e la VI decade di vita, in assenza di precedenti traumatici. La sindrome si manifesta con impegno doloroso degli arti inferiori, spesso a carattere monoarticolare, a volte subentrante, raramente oligoarticolare asimmetrico, con un più frequente decorso ipsilaterale prossimo-distale. La diagnosi differenziale, quindi, tra le suddette condizioni è possibile solo attraverso una valutazione longitudinale prospettica. Inoltre, dopo la risoluzione di un episodio il paziente può sperimentare un periodo intercritico di durata variabile (fino ad oltre 10 anni), il che rende ragione del fatto che la corretta diagnosi deve necessariamente riferirsi ad un'accurata anamnesi (3). Il quadro doloroso anche in questo caso può presentare un esordio acuto con grave impotenza funzionale e dolore con caratteristiche infiammatorie (notturno e in scarico), o un esordio più insidioso comunque con importante dolore al carico. Il quadro clinico locale, con un modesto riscontro di segni clinici rispetto all'entità della sintomatologia dolorosa lamentata dal paziente diventa, insieme all'anamnesi, un'utile chiave diagnostica. Può essere presente a volte un modesto versamento articolare, più raramente un modesto aumento del termotatto.

Come precedentemente accennato, l'iconografia radiologica ripercorre tutte le caratteristiche tipiche dell'edema midollare: l'alterazione di segnale spesso mostra un'estensione notevole, con un interessamento di entrambi i condili femorali, contemporaneamente o in rapida successione (**Fig. 2**). Lo stesso vale per il piatto tibiale. Con una latenza di settimane rispetto all'esordio clinico, la radiologia tradizionale mostra nel confronto con l'arto controlaterale una più o meno evidente riduzione del tenore calcico, mentre il dato scintigrafico, più precoce, offre riscontri di un'ipercaptazione del radiofarmaco già nelle primissime fasi di malattia.

Ancora una volta, come la TOH, anche la RMO presenta prognosi favorevole con risoluzione spontanea che tuttavia si verifica, nei casi non trattati, nell'arco di parecchie settimane di riposo funzionale. Il carattere progressivo e ripetitivo della malattia con episodi che con il passare del tempo tendono a ripresentarsi per intervalli più brevi, rappresenta l'evoluzione della malattia più impegnativa per il paziente.

fig. 2 | **RMN di un caso di osteoporosi regionale migrante al ginocchio**



Esteso edema midollare interessante la metaepifisi distale del femore in corso di localizzazione al ginocchio

Terapia

Le modalità con le quali si trattano oggi tali affezioni vanno interpretate alla luce di quelle che sono state le acquisizioni circa il trattamento della malattia algodistrofica, pur sottolineando ancora una volta le differenze esistenti tra le patologie. Da oltre trent'anni vengono riportati i successi, intesi come una rapida e significativa regressione della sintomatologia dolorosa, la ripresa funzionale e l'assenza di una comparsa di danno anatomico con l'impiego di bisfosfonati, somministrati a dosaggi elevati per via venosa, ovvero impiegando la stessa strategia terapeutica impiegata per l'algodistrofia. Diverse molecole, somministrate con diversi schemi terapeutici hanno fornito coerentemente tali riscontri, riportati tuttavia in letteratura esclusivamente in singoli casi o in serie di casi di dimensioni limitate (4). Sono in fase di definitiva acquisizione i risultati di uno studio policentrico italiano che per la prima volta ha impiegato un disegno in doppio cieco contro placebo, quindi lo strumento atto a certificare definitivamente l'efficacia. Lo studio ha impiegato neridronato, somministrato con il medesimo schema terapeutico registrato per il trattamento della sindrome algodistrofica, ovvero 100 mg ogni terzo giorno per quattro infusioni. Nell'ipotesi di raggiungere una definitiva dimostrazione di efficacia, i risultati di questo studio serviranno a conferire il dato definitivo rispetto ai risultati che la pratica clinica ha già consentito da tempo di osservare.

I risultati di uno studio in doppio cieco sull'utilizzo di neridronato, somministrato con lo stesso schema terapeutico registrato per la sindrome algodistrofica, confermeranno in via definitiva quanto già osservato in pratica clinica

Bibliografia

1. Klontzas ME, Vassalou EE, Zibis AH, et al. MR imaging of transient osteoporosis of the hip: an update on 155 hip joints. Eur J Radiol. 2015;84(3):431-436.
2. Malizos KN, Zibis AH, Dailiana Z, et al. MR imaging findings in transient osteoporosis of the hip. Eur J Radiol. 2004;50(3):238-44.
3. Di Martino A, Brunello M, Villari E, et al. Bone marrow edema of the hip: a narrative review. Arch Orthop Trauma Surg. 2023;143(11):6901-6917.
4. Varenna M, Zucchi F, Binelli L, et al. Intravenous pamidronate in the treatment of transient osteoporosis of the hip. Bone. 2002;31(1):96-101.



Porpora trombocitopenica immune



Ferdinando Frigeri
UOC Ematologia, AORN "Sant'Anna e San Sebastiano", Caserta

La porpora trombocitopenica immune (PTI) è una malattia autoimmune che si manifesta con una bassa conta piastrinica (<100000/µL), colpendo sia adulti che bambini di entrambi i sessi. Si distingue una forma primaria (circa l'80% dei casi negli adulti con una prevalenza fino a 9,5 casi per 100000 adulti e un'incidenza di circa 3,3/100000), causata dalla presenza di autoanticorpi anti-piastrine, distruzione piastrinica mediata dai linfociti T e compromissione della funzione megacariocitaria. La forma secondaria, invece, è innescata da malattie ereditarie o acquisite, come infezioni croniche (es. *Helicobacter pylori*, HIV) o malattie autoimmuni (es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide). Nelle forme di PTI innescate dalle infezioni si ipotizza che un antigene virale possa essere riconosciuto come simile ad un antigene piastrinico (mimetismo molecolare), portando alla formazione di autoanticorpi anti-piastrine cross-reattivi. La cura dell'infezione, infatti, spesso coincide con l'aumento della conta piastrinica e la diminuzione del titolo degli autoanticorpi. A seconda della durata, si distinguono tre forme: PTI di nuova diagnosi (<3 mesi), persistente (3-12 mesi) e cronica (>12 mesi). Negli adulti predomina la forma cronica, mentre nei bambini quella acuta. La diminuzione delle piastrine compromette l'emostasi, causando sanguinamenti di diversa gravità. Alcuni pazienti sono asintomatici, altri manifestano sanguinamento cutaneo (petecchie e porpora), dalle mucose (bocca, naso), o emorragie più serie (ematuria, menorragia). Pur avendo una prognosi generalmente favorevole negli adulti, con un basso tasso di mortalità, un piccolo numero di pazienti può sperimentare emorragie gravi e potenzialmente letali, come le emorragie intracraniche (1).

La sintomatologia varia sensibilmente da soggetto a soggetto con sanguinamenti muco-cutanei fino a gravi emorragie, più rare ma potenzialmente fatali

Meccanismi patogenetici

Da un punto di vista fisiopatologico, non è ancora del tutto chiaro come funzioni il complesso meccanismo che causa la diminuzione del livello di piastrine nella PTI. Alcuni studi suggeriscono che gli autoanticorpi si leghino specificamente ad alcune glicoproteine della superficie della membrana piastrinica (prevalentemente alla GPIIb/IIIa e più raramente alla GPIb/IX), innescando la distruzione delle piastrine attraverso l'attivazione del sistema del complemento. Poiché tali glicoproteine sono presenti anche sulla superficie di membrana dei megacariociti, è presente inoltre anche una diminuzione della produzione di piastrine e una compromissione della trombopoiesi. Un altro meccanismo coinvolto è la fagocitosi mediata dal recettore Fcγ (FcγR), che provoca la distruzione delle piastrine da parte dei macrofagi della milza che nella PTI esprimono livelli più elevati di FcγRI e un rapporto FCγRIIa/FCγRIIb più elevato con conseguente maggiore capacità di fagocitare gli antigeni. Dati recenti hanno inoltre dimostrato l'importanza del coinvolgimento delle cellule T con una loro disregolazione sia nel numero che nella funzione. Tale condizione causa difetti nei meccanismi di

autotolleranza, inclusa una ridotta attività delle cellule T regolatorie (Tregs) e un'iperfunzione delle cellule T effettrici (soprattutto Th17 e Th22), oltre ad un aumento del numero delle cellule T helper follicolari (Tfh) nella milza e nel sangue periferico. Tutti questi fattori contribuiscono all'aumento degli autoanticorpi antipiastrinici e alla fagocitosi da parte dei macrofagi. Infine, la citotossicità mediata dalle cellule T citotossiche (CTL) è potenziata, contribuendo ad una maggiore distruzione delle piastrine (2).

Percorso diagnostico

L'unica anomalia riscontrata nella PTI è una conta piastrinica <100.000/μL con una conta dei globuli bianchi, una formula leucocitaria, una concentrazione di Hb e indici globulari tipicamente nella norma. Poiché la diagnosi di PTI è di esclusione, le indagini da effettuare all'esordio mirano ad escludere tutte le altre possibili cause di bassa conta piastrinica. È importante quindi ricercare la presenza di malattie infettive quali HIV o HCV ed escludere l'infezione da *Helicobacter pylori* mediante la ricerca degli antigeni fecali, degli anticorpi anti-HP nel siero e il breath-test. Il riscontro di anomalie allo striscio di sangue periferico può orientare verso una differente eziologia della bassa conta piastrinica. Ad esempio, la presenza di globuli bianchi immaturi (blasti) può indicare la presenza di una sottostante patologia neoplastica (leucemia o linfoma), mentre la presenza di schistociti può orientare per una anemia emolitica microangiopatica. La biopsia del midollo osseo non viene routinariamente eseguita negli adulti o nei bambini con PTI, mentre è raccomandata nei pazienti che non rispondono al trattamento di I linea o in presenza di determinate caratteristiche cliniche e/o di laboratorio di malignità o di insufficienza midollare (linfoadenomegalia, splenomegalia, dolore osseo, febbre, neutropenia, leucocitosi, presenza di linfociti atipici o anemia) (3).

La PTI può paradossalmente aumentare il rischio di eventi tromboembolici per fattori legati al paziente (es. comorbidità, età, storia di trombosi), alla malattia (es. maggiore proporzione di piastrine più giovani e reattive, presenza di microparticelle e citochine pro-infiammatorie) e al trattamento (es. splenectomia, agonisti del recettore della trombopoietina, immunoglobuline intravenose). È consigliabile quindi effettuare anche uno screening del rischio tromboembolico mediante la determinazione del profilo coagulativo standard (PT, PTT, Fibrinogeno, ATIII) con aggiunta del dosaggio della Proteina C, Proteina S, LAC e la ricerca degli anticorpi anti-fosfolipidi per orientare al meglio la scelta terapeutica (4). In **tabella 1** sono elencati gli esami indispensabili e quelli consigliati per il corretto inquadramento dei pazienti con PTI.

La diagnosi viene ipotizzata quando l'anamnesi, l'esame obiettivo, l'emocromo completo e l'esame dello striscio di sangue periferico non indicano altre cause per la trombocitopenia

Trattamento

L'indicazione per l'inizio del trattamento si basa principalmente sulla tendenza al sanguinamento e sulla gravità della trombocitopenia. Non esiste una soglia piastrinica specifica per iniziare il trattamento; devono essere considerati vari fattori individuali (fase della malattia, suo decorso, rischio di sanguinamento legato all'occupazione etc). L'assunto tradizionale di una soglia piastrinica al di sotto della quale ogni paziente deve essere trattato e al di sopra della quale non c'è bisogno di trattamento non è supportato da evidenze scientifiche. Il rischio di sanguinamento e di morte aumenta quando la conta pia-

tab. 1 | **Esami per l'inquadramento dei pazienti con sospetta PTI**

Esami obbligatori Anamnesi del paziente e familiare, esame obiettivo, esame emocromocitometrico completo e reticolociti, striscio di sangue periferico, esami di coagulazione di base, funzionalità epatica, livelli di acido folico e vitamina B12, livelli di immunoglobuline, sierologia (HIV, HBV, HCV)
Esami raccomandati Anticorpi antifosfolipidi, anticorpi antitiroidei e funzionalità tiroidea, anticorpi antinucleari (ANA), quadro proteico
Esami di potenziale utilità Anticorpi anti-glicoproteina, frazione piastrinica reticulata/immatura, *H. pylori*, esame del midollo osseo, (in pazienti selezionati) PCR virale per EBV, CMV e parvovirus, gruppo sanguigno e Rh, test di Coombs diretto, test di gravidanza
Esami di beneficio non provato e incerto Livello di TPO, tempo di sanguinamento, complemento sierico

I corticosteroidi rappresentano il trattamento di I linea, mentre le IVIg sono utilizzate in situazioni di emergenza come emorragie, interventi chirurgici urgenti, o quando è necessario evitare l'uso di corticosteroidi ad alte dosi

strinica scende al di sotto di 20-30.000/µL, ma esiste una grande variabilità individuale. I corticosteroidi (prednisone o desametasone) sono il trattamento di I linea e provocano l'incremento della conta piastrinica nella maggior parte dei pazienti. Il dosaggio di prednisone è generalmente di 1-2 mg/Kg/die per almeno 2 settimane con successiva graduale riduzione della dose. Prednisone non deve essere somministrato per meno di 3 settimane o più di 6-8 settimane, poiché trattamenti prolungati non migliorano la remissione e possono causare effetti collaterali gravi. La dose usuale di desametasone, invece, è di 40 mg/die per 4 giorni ogni 2-4 settimane per 3 cicli fino a un massimo di 6 cicli. Desametasone è controindicato per il trattamento della PTI in gravidanza (5). Non sono state dimostrate significative differenze in termini di risposte durature al trattamento tra le alte dosi di desametasone rispetto alle dosi standard di prednisone. Desametasone potrebbe essere preferito nei pazienti con severa trombocitopenia che richiede una rapida risalita della conta piastrinica (6).

La somministrazione di immunoglobuline intravenose (IVIg) è impiegata per inibire la fagocitosi delle piastrine rivestite di anticorpi, determinando un rapido ma temporaneo incremento della conta piastrinica che generalmente ritorna ai valori basali dopo 2-4 settimane. Queste sono utilizzate in situazioni di emergenza, quali emorragie o interventi chirurgici urgenti, oppure quando è necessario evitare l'uso di corticosteroidi ad alte dosi, ad esempio in gravidanza. Circa il 10-20% dei pazienti presenta una risposta limitata alle IVIg, in particolare quelli con autoanticorpi contro la GP Ib/IX; tuttavia, una prova con IVIg è comunque giustificata in tali casi (5).

Se il trattamento di I linea con corticosteroidi non ottiene una risposta dopo 2-4 settimane o se è scarsamente tollerato o se provoca una risposta iniziale ma di breve durata, è consigliabile iniziare una terapia di II linea. In caso di recidiva dopo più di 6 mesi, invece, la terapia di I linea può essere ripetuta. In caso di malattia recidivata o refrattaria al trattamento di I linea, l'utilizzo degli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA) rappresenta la migliore opzione terapeutica. I TPO-RA approvati in Europa includono romiplostim (sc), eltrombopag e avatrombopag (os), e sono in grado di aumentare la conta piastrinica in modo sicuro all'interno di un intervallo target compreso tra 50.000 e 150.000/µL (è raccomandato non superare la conta di 250000/µL).

La risposta a breve termine si verifica in oltre il 90% dei pazienti con risposte durature a lungo termine comprese tra il 30 e il 90%. Circa il 50% dei pazienti può sospendere tutti gli altri farmaci per la PTI (es. corticosteroidi) mentre assume TPO-RA. I TPO-RA non presentano cross-resistenza tra loro e sono efficaci nei pazienti di tutte le età ed anche in quelli splenectomizzati. La terapia con TPO-RA può essere ridotta o sospesa una volta raggiunta una remissione stabile. Circa un terzo dei pazienti mantiene una conta piastrinica >50.000/µL senza necessità di ulteriori trattamenti. I TPO-RA sono generalmente meglio tollerati dei corticosteroidi, con effetti collaterali comuni come cefalea e affaticamento. Avatrombopag, a differenza di eltrombopag, può essere assunto con il cibo e presenta un minore rischio di transaminite (aumento dei test di funzionalità epatica)(5).

L'efficacia e la sicurezza di avatrombopag è stata confermata in un ampio studio di real life che ha arruolato 268 pazienti provenienti da 28 centri spagnoli (7). Nello studio il 90.1% dei pazienti trattati con avatrombopag ha ottenuto rapidamente (mediamente dopo 13 giorni) una risposta (conta delle piastrine >50.000/µL) che nel 87.6% dei casi si è mostrata duratura ad un follow-up mediano di 47.5 settimane. La possibilità di risposta non era influenzata dalla durata della malattia, dal numero di terapie precedenti (79% di risposta nei pazienti con >4 linee precedenti) e da un precedente trattamento con altro

In caso di malattia recidivata o refrattaria al trattamento di I linea, gli agonisti del recettore della trombopoietina rappresentano la migliore opzione terapeutica

TPO-RA (romiplostim o eltrombopag). La perdita della risposta è stata osservata in <10% dei pazienti e la sospensione della somministrazione di corticosteroidi è stata possibile nell'80% dei casi in cui era presente. È stato riportato un 14.9% di casi di trombocitosi, ma con solo un 4.5% di eventi tromboembolici (percentuale analoga a quella degli altri TPO-RA)(7).
Un'analisi simile, coordinata dal centro di Caserta da me diretto, con il coinvolgimento di oltre 20 centri ematologici del Centro-Sud Italia e l'arruolamento di più di 200 pazienti, è nella fase finale della raccolta dati ed i risultati saranno presentati il prossimo ottobre al Congresso Nazionale della Società Italiana di Ematologia.
Tra le altre opzioni terapeutiche nella PTI recidivata/refrattaria, fostamatinib, un inibitore della tirosina kinasi splenica (SYK), svolge un ruolo centrale nell'attivazione dei mediatori della fagocitosi. Tale farmaco è stato approvato per il trattamento della PTI cronica (inclusa la PTI secondaria) in pazienti adulti che non rispondono ad altre terapie (8). Gli effetti collaterali più comuni includono diarrea, ipertensione, nausea, aumento degli enzimi epatici e neutropenia.
Generalmente, viene somministrato come trattamento di III linea dopo il fallimento degli TPO-RA, sebbene l'approvazione consenta l'uso anche come trattamento di II linea. La prescrizione generalmente in III linea è causata dall'approvazione limitata alla PTI cronica in cui la maggior parte dei pazienti ha seguito 2 o 3 linee di terapia, inclusi i TPO-RA (5). Fostamatinib è particolarmente indicato nel trattamento dei pazienti che presentano un alto rischio trombotico (4,5).
La **tabella 2** riassume le principali caratteristiche (dosaggio, tempo alla risposta, percentuale di risposta ed effetti collaterali) dei farmaci utilizzati nella terapia della PTI in prima linea o nelle successive.
La splenectomia, infine, era precedentemente considerata la migliore opzione terapeutica per pazienti non responsivi ai corticosteroidi, con un tasso di risposta sostenuta del 60-70% in 5-10 anni. Tuttavia, l'emergere di farmaci come i TPO-RA ha limitato il suo uso solo ai pazienti con PTI cronica refrattaria. La splenectomia non dovrebbe essere eseguita nei primi 12 mesi dal-

Avatrombopag, a differenza di eltrombopag, può essere assunto con il cibo e presenta un minore rischio di transaminite

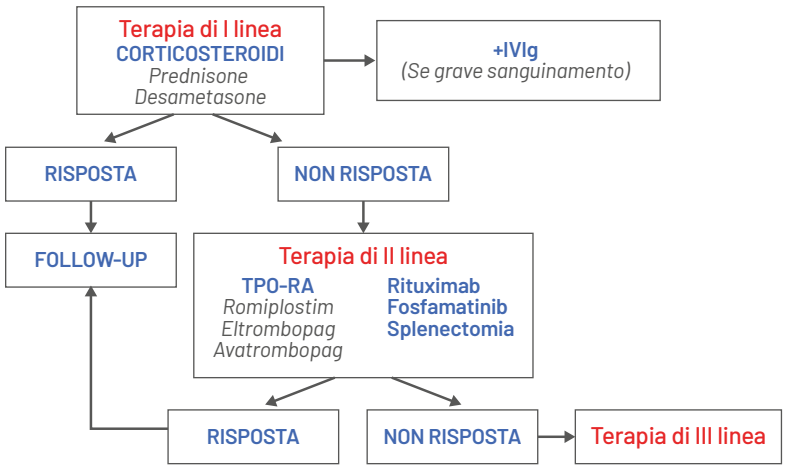
tab. 2 | **Opzioni terapeutiche per il trattamento della PTI in I e II linea**

Farmaco/ somministrazione	Dosaggio	Risposta: Inizio/Picco (giorni)	Risposta (%): Globlale/Duratura	Effetti collaterali
Prednisone/orale	0.5-2 mg/kg/die (per almeno 2-3 wks)	4-14/7-28	60-80/30-50	Incremento ponderale, infezioni, ipertensione, iperglicemia, cataratta, disturbi dell'umore
Desametasone/ endovena	40 mg/die x 4 gg (ogni 2-4 xks per 3-4 cicli)	2-14/4-28	Simile a prednisone	Simili a prednisone
IVIg/endovena	1 g/kg/die x 1-2 gg 400 mg/kg/die x 5 gg	1-3/2-7	ND	Cefalea, anafilassi
Romiplostim/ sottocute	1-10 µg/kg/wk in base alla risposta piastrinica)	7-14/16-60	70-80/10-30	Dolore sede di iniezione, dolori muscolari, cefalea, trombosi, fibrosi midollare
Eltrombopag/orale	25-75 mg/die (2 ore prima o 4 ore dopo i pasti o prodotti contenenti ferro o calcio)	7-14/16-90	Simile a Romiplostim	Transaminite, disturbi gastrointestinali, trombosi, fibrosi midollare
Avatrombopag/orale	5-40 mg/die	3-5/10-13	65% ND	Trombosi (rara), artralgia, cefalea
Rituximab/endovena	375 mg/m2/wk x 4 wks	7-56/14-180	60-80 (breve termine) 20-30 (lungo termine)	Reazione infusionale, febbre, brividi, ipogammaglobulinemia, infezioni, riattivazione epatite B, PML
Fostamatinib/orale	50-150 mg BD	7-14	18-43/ND	Diarrea, ipertensione, infezioni

Wk, settimana; ND, non disponibile; PML, Leucoencefalopatia multifocale progressiva.

Le strategie terapeutiche dipendono dallo stadio della malattia e dal profilo paziente; l'approfondimento dei meccanismi immunologici sta favorendo lo sviluppo di nuovi farmaci mirati

fig. 1 | **Possibile algoritmo di trattamento**



la diagnosi, poiché potrebbe verificarsi una remissione spontanea. Sebbene la milza sia il principale sito di produzione di autoanticorpi e distruzione delle piastrine, la mancanza di predittori affidabili ha reso difficile identificare i pazienti che beneficerebbero maggiormente della procedura. L'alto tasso di recidiva e le complicanze chirurgiche la rendono sconsigliabile negli anziani (8). Se le opzioni di I e II linea si rivelano inefficaci o inducono effetti avversi inaccettabili, si possono prendere in considerazione agenti immunomodulatori come micofenolato mofetile, ciclosporina A o idrossiclorochina, altri steroidi come danazolo, inibitori della sintesi di acidi nucleici come azatioprina o inibitori della crescita cellulare come vincristina, vinblastina o ciclofosfamide. Tuttavia, le basse percentuali di risposta completa e il rischio di gravi effetti collaterali ne impediscono un uso diffuso.

Conclusioni

La PTI è una condizione altamente eterogenea che presenta una risposta variabile ai trattamenti a causa dei diversi meccanismi patologici. Le raccomandazioni attuali delle linee guida per il trattamento della PTI si concentrano su diverse opzioni terapeutiche a seconda dello stadio della malattia e delle caratteristiche dei pazienti (**Fig.1**).
I trattamenti di I e II linea, sebbene raggiungano tassi di risposta ragionevoli, generalmente non riescono a mantenere la remissione a lungo termine, esponendo i pazienti al rischio di sanguinamento. Inoltre, le terapie immunosoppressive prolungate aumentano il rischio di infezioni, che possono avere conseguenze gravi nei pazienti fragili.
La crescente comprensione dei meccanismi immunitari alla base dell'ITP sta portando allo sviluppo di nuovi farmaci mirati, che potrebbero ridurre gli effetti collaterali rispetto alle terapie attualmente utilizzate e i risultati degli studi in corso potrebbero modificare le raccomandazioni delle linee guida nel prossimo futuro.

Bibliografia

1. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017; 6(2):16.
2. Bu S, Liu M, Yang L, et al. The function of T cells in immune thrombocytopenia. Frontiers in Immunology. 2025;16:1499014.
3. Madkhali MA. Recent advances in the management of immune thrombocytopenic purpura (ITP). Medicine. 2024;103(3):e36936.
4. Provan D, Thachil J, Álvarez Román MT. Addressing thrombosis concerns in immune thrombocytopenia: the role of fostamatinib in immune thrombocytopenia management. Expert Review of Hematology.2024;17(1-3):55-66.
5. Matzdorff A, Alesci SR, Gebhart J, et al. Expert Report on Immune Thrombocytopenia: Current Diagnostics and Treatment Recommendations from an Expert Group from Austria, Germany, and Switzerland. Oncol Res Treat. 2023:46 Suppl 2:5-44.
6. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2016;3(10):e489-e496.
7. Pascual-Izquierdo C, Sánchez-González B, Canaro-Hirnyk MI, et al. Avatrombopag in immune thrombocytopenia: A real-world study of the Spanish ITP Group (GEPTI). Am J Hematol. 2024;99(12):2328-2339.
8. Mingot-Castellano ME, Bastida JM, Caballero-Navarro G, et al. Novel Therapies to Address Unmet Needs in ITP.Pharmaceuticals (Basel). 2022;15(7):779.

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle **M**alattie **R**are

Una proposta educazionale a 360°:

- **la Rivista**
- **il Portale Web**
- **il Corso online di Formazione a Distanza**



“Ogni numero della **Rivista** è collegato ad una **FAD** (Formazione a Distanza), con erogazione dei **crediti formativi ECM**



www.malattierare.eu

per leggere MR e i supplementi,
richiedere la Rivista,
contattare la redazione
e per accedere alla FAD di MR

Affettività e sessualità nelle malattie rare



Rosalia Maria Da Riol
Centro Coordinamento Regionale Malattie Rare FVG - Udine

Un recente sondaggio di Eurordis-Rare Barometer sull'impatto del vivere con una malattia rara in Europa, condotto su 9.591 malati rari, evidenzia che 8 su 10 persone con una patologia rara presentano una condizione di disabilità, da lieve a molto grave, con le relative conseguenti ricadute sulla vita quotidiana, in modo particolare rispetto alla partecipazione e all'inclusione sociale.

Nel 2001 la Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF) dell'OMS ha abbandonato il modello di definizione della disabilità basata su criteri medici (ICF 1980) aderendo invece al "modello bio-psico-sociale" che considera la disabilità conseguenza di una complessa relazione tra la condizione di salute della persona e i fattori ambientali che caratterizzano il contesto in cui essa vive e che possono rappresentare degli ostacoli che limitano le sue capacità funzionali e di partecipazione sociale.

La Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità (CDPD) del 2006, ratificata dall'Italia nel 2009, ha confermato un approccio basato sul modello concettuale della ICF e quindi sul sostegno alle persone disabili in direzione di processi di non discriminazione, di equità e pari opportunità nei diversi ambiti della loro vita. In questa prospettiva anche il diritto fondamentale alla realizzazione della propria vita relazionale, affettiva e sessuale, nel rispetto di ogni specifico orientamento, è stato finalmente riconosciuto alle persone con disabilità al pari di tutte le altre.

La sessualità, quale funzione complessa dell'essere umano, non è solo circoscritta all'aspetto puramente fisico, ma include l'erotismo, la sensualità e la dimensione affettiva. Al riguardo la disabilità, sia essa sensitiva, motoria, intellettiva o psichica, può incidere in maniera lieve o grave su strutture o su funzioni corporee connesse alla vita sessuale, ma quando di fatto nella persona residuano delle abilità esse devono poter trovare espressione, anche grazie a varie tipologie di supporto relazionale e/o ambientale.

Ad oggi, purtroppo, la dimensione sessuale e affettiva delle persone con disabilità è condizionata da gravi pregiudizi e oggetto di stereotipi particolarmente radicati che interessano non solo l'ambito familiare ma anche i professionisti che le assistono quotidianamente.

La dimensione sessuale e affettiva delle persone con disabilità è influenzata da pregiudizi e stereotipi radicati che coinvolgono sia la famiglia che i professionisti che le assistono

Numerosi sono i lavori scientifici che evidenziano come spesso i familiari, e i genitori in particolare, presentano nei confronti delle persone con disabilità un atteggiamento desessualizzante e sono più restii ad affrontare le tematiche legate alla sfera sessuale in quanto presumono che i loro figli, soprattutto se femmine, non abbiano desideri o pensieri sessuali. Questi atteggiamenti sono per lo più correlati a background religiosi e culturali che inducono, anche in caso di risposte effettive, a un copione implicito caratterizzato da norme eterosessuali e dalla persuasione latente a evitare i rapporti sessuali fisici.

Questo porta spesso la persona con disabilità a interiorizzare un'immagine nociva della propria sessualità e ad accettare il rifiuto di questa componente vitale di sé, sviluppando d'altro canto sentimenti di

frustrazione e di ribellione. Inoltre, questa situazione spesso induce alla ricerca di informazioni relative alla propria sessualità in ambiti non sempre sicuri (riviste/siti web pornografici, social, ecc.) acquisendo nozioni spesso non corrette e stabilendo contatti e relazioni che possono essere a rischio.

*I professionisti sociosanitari che hanno in carico persone con disabilità presentano, rispetto ai familiari, una maggiore consapevolezza dell'importanza di un'adeguata educazione all'affettività e alla sessualità per i loro assistiti. Nonostante questo, l'inserimento di attività relative alla salute sessuale come parte routinaria del loro lavoro è per lo più carente. Oltre a un riferito senso di inadeguatezza rispetto a questi temi, i professionisti lamentano la mancanza di appropriati programmi di formazione che permettano non solo l'acquisizione di specifiche abilità nell'approccio alla sfera sessuale dei loro assistiti ma anche l'attuazione di percorsi di confronto e condivisione con i familiari/caregiver. Questo al fine di rilevare e contrastare eventuali fattori di rischio psicosociali (p. es. una famiglia disfunzionale o la mancanza di una rete esterna di solidarietà sociale) (**Tab. 1**) che di fatto mettono a rischio la capacità di una persona con disabilità di accettarsi e sentirsi accettata.*

La sfida che si presenta a famiglie, associazioni di pazienti, professionisti e istituzioni è la realizzazione di un nuovo paradigma di assistenza/protezione delle persone con disabilità che rompa l'equazione "protezione della persona = incapacità della stessa" riconoscendo la loro facoltà di autodeterminarsi nel quotidiano con azioni compatibili con il loro effettivo livello di capacità residua. Questo può avvenire solo in un contesto di supporto (riabilitativo, con eventuale uso di ausili, relazionale) ritagliato su ogni singola specifica condizione. In tale prospettiva anche l'autodeterminazione relativa alla propria vita affettiva e sessuale troverebbe possibilità di realizzazione sia pur all'interno di un circuito di salvaguardia da eventuali situazioni a rischio.

In Italia, a fronte della ratifica della CDPD nel 2009, il legislatore non ha ancora proceduto a un organico e completo adeguamento della normativa interna. Nonostante questo, sono stati fatti alcuni importanti passi avanti sia in ambito di diritto civile – riguardo alla possibilità di sposarsi, di avere dei figli, all'interruzione di gravidanza – sia rispetto al diritto penale con riferimento al reato di violenza sessuale. Infatti, fino alla riforma del 1996 (art. 609 bis), l'ordinamento giuridico assumeva che la persona disabile fosse sempre incapace di autodeterminarsi nella sfera sessuale e chi condivideva con lei una relazione sessuale era condannato come soggetto abusante. Dopo la riforma il reato si configura solo quando quest'ultimo abbia approfittato della con-

Fino alla riforma del codice penale del 1996 la legge presumeva che le persone disabili fossero incapaci di autodeterminarsi sessualmente, e chiunque avesse una relazione sessuale con loro era considerato soggetto abusante

tab. 1 | **Fattori psicosociali che impattano sulla sessualità**

Fattori positivi	Fattori negativi
Famiglia d'origine sana, funzionale e solidale	Famiglia d'origine disfunzionale
Alto livello di fiducia in se stessi, autostima	Scarsa fiducia in se stessi, scarsa autostima
Educazione sessuale adeguata (al livello di età, al livello cognitivo, ecc.)	Nessuna educazione sessuale formale
Accettazione dell'immagine corporea (rifiuto della dominante, nozioni abiliste ed eteronormative sulla bellezza, sul sesso)	Scarsa accettazione del corpo (interiorizzazione di nozioni dominanti, abiliste ed eteronormative sulla bellezza e sul sesso)
Rete sociale positiva	Nessuna (o insufficiente) rete sociale
Capacità di affrontare un problema in modo sano e positivo	Scarsa capacità di affrontare un problema
Nessuna storia di abuso sessuale, sfruttamento	Storia di abuso sessuale, sfruttamento
Accettazione o adattamento positivo alla disabilità	Scarsa accettazione o scarso adattamento alla disabilità
Senso generale di ottimismo	Senso generale di pessimismo
Comunità di accoglienza e caregiver che seguono un modello di presa in carico che tiene conto degli aspetti socio - ambientali	Comunità di accoglienza e caregiver che seguono un modello di presa in carico prevalentemente medico

Stapleton DH et al. Sexuality and Disability. 2022

dizione di disabilità del partner e l'accertamento, sia dello stato di inferiorità del soggetto disabile sia dell'abuso, compete al giudice.
Un altro tema di rilevanza sociale è la figura dell'assistente sessuale che in alcuni Paesi del Nord-Europa è già disciplinata e la cui regolamentazione in Italia è stata proposta in un disegno di legge (Atto Senato 1442/2014) ad oggi non approvato. Tale figura, meglio definita come assistente all'emotività, all'affettività e alla sessualità (OEAS), è un operatore professionale (uomo o donna, omo/etero/bisessuale) formato da un punto di vista teorico e psico-corporeo sui temi della sessualità, con caratteristiche psicofisiche e sessuali "sane", valutate previa una selezione accurata degli aspiranti. L'OEAS aiuta le persone con disabilità fisico-motoria e/o psichico-cognitiva ad accogliere e non reprimere le diverse istanze del proprio corpo, dei sensi e delle emozioni. La sua attività non si concentra esclusivamente sul semplice processo "meccanico" della sessualità, ma promuove anche l'educazione sessuo-affettiva, rendendo la persona con disabilità più responsabile delle proprie relazioni sia sentimentali che sessuali. Ad oggi manca a livello nazionale un quadro legislativo che regoli tale figura, a fronte di alcune Regioni come Toscana ed Emilia-Romagna che hanno deliberato al riguardo e dove la formazione di OEAS è già attiva.
In conclusione, l'autodeterminazione nell'ambito della sfera affettiva e sessuale, sia pur nella consapevolezza delle sue molteplici sfaccettature e dei suoi possibili limiti, è una componente fondamentale per la qualità della vita di ciascun individuo e non deve essere preclusa a nessuno, tantomeno nell'ambito della disabilità. Come in altri campi relativi al mondo delle malattie rare, l'auspicio è quello di stimolare le istituzioni ad elaborare, a livello nazionale, un corpus normativo specifico al riguardo, che diventi motore di un profondo cambiamento politico, sociale e culturale del modo di concepire il rapporto disabilità-sessualità.

Bibliografia

- Esmail S, Esmail Y, Munro B. Sexuality & Disability: The Role of Healthcare Professionals in Providing Options and Alternatives for Couples. New York: Springer; 2001.
- Esmail S, Darry K, Walter A, et al. Attitudes and perceptions towards disability and sexuality. Disability and Rehabilitation. 2010;32(14):1148-1155.
- Faye F, Castro R, Dubief J. Recognising disabilities and barriers! Key findings from a Rare Barometer survey on the impact of living with a rare disease. EURORDIS-Rare Diseases Europe. February 2025.
- Gil-Llario MD, Fernández-García O, Flores-Builes R, et al. People with intellectual disabilities' sexuality from three different perspectives: Parents, professionals, and themselves. J Appl Res Intellect Disabil. 2023;36(6):1337-1344.
- ICF short version: international classification of functioning, disability and health. 2001 World Health Organization Geneva, Switzerland; 2008 Edizioni Erickson.
- La convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali 2009. https://www.lavoro.gov.it/temi-e-priorita/disabilita-e-non-autosufficienza/focus-on/Convenzione-ONU/Documents/Convenzione%200NU.pdf
- Michielsen K, Brockschmidt L. Barriers to sexuality education for children and young people with disabilities in the WHO European region: a scoping review. Sex Education, 2021, vol. 21, no. 6, 674.
- Nosek MA. The Psychological and Social Impact of Illness and Disability. 7th ed. Springer Publishing Company; 2012.
- Rotelli A. I diritti della sfera sessuale delle persone con disabilità. Rivista Questione Giustizia. Fascicolo 2/2016. https://www.questionegiustizia.it/rivista/articolo/i-diritti-della-sfera-sessuale-delle-persone-con-disabilita_366.php
- Stapleton DH, Bossie SV, Hall AL, et al. Sexuality and Disability from the edited volume [Internet] Human Sexuality. InterchOpen. 2022.
- Ulivieri M. LoveAbility. L'assistenza sessuale per le persone con disabilità. 2014 Edizioni Erickson.

VIVERE CON LA PKU [1]

La PKU non trattata è caratterizzata da elevati livelli di fenilalanina e gravi sintomi cognitivi [2]



* Sintomi più comuni nei bambini e adulti affetti da PKU secondo una survey quantitativa condotta su 631 soggetti nel Regno Unito. [1]

La storia della PKU è ricca di risultati, per un futuro sempre più promettente per la vita dei pazienti. [3]

PKU: fenilchetonuria.

Bibliografia: 1. Ford S, et al. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. Mol Genet Metab Rep. 2018;17:57-63. **2.** Sawin EA, et al. Differential effects of low-phenylalanine protein sources on brain neurotransmitters and behavior in C57Bl/6-Pah(enu2) mice. Mol Genet Metab. 2014;111(4):452-61. **3.** Macleod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. Ann Nestle Eng. 2010;68(2):58-69.

© 2024 BioMarin Intl Limited. Tutti i diritti riservati.
Codice di deposito aziendale: EUCAN-PKU-00075

BIOMARIN®

Gemelli monocoriali con sindrome di Dravet: due vite, le stesse sfide



Irene Bagnasco[1], Maurizio Viri[2]
[1]Centro per le Epilessie Infantili, SC NPI Ospedale Martini, Torino e Coordinatrice LICE per Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta; [2]S.C.D.O. Neuropsichiatria Infantile, Centro Medico per l'Epilessia di III livello dedicato all'età infantile, AOU Maggiore della Carità, Novara

Ci troviamo di fronte a un caso molto particolare: due gemelli monocoriali maschi, nati a 37 settimane da madre sana con parto cesareo senza complicazioni. Assenza di una storia familiare di epilessia, convulsioni febbrili o disabilità intellettiva. Il sospetto diagnostico di sindrome di Dravet, basato sui primi segnali clinici, è stato posto intorno ai 18 mesi. A 24 mesi, poi, è arrivata la conferma genetica grazie a un pannello specifico che ha identificato una mutazione missenso (p.Arg-101Trp) nel gene *SCN1A*.

Osservando il loro sviluppo psicomotorio, è interessante notare come sia stato adeguato fino ai 20 mesi per entrambi. Successivamente, però, sono comparsi chiari segni di atassia, mioclono, deficit di attenzione, un comportamento oppositivo e una disabilità intellettiva di grado lieve.

Anche le registrazioni elettroencefalografiche (EEG), eseguite sia durante la veglia che durante il sonno, normali sino ai 18 mesi, hanno mostrato un quadro piuttosto complesso: anomalie al di fuori delle crisi (interictali) generalizzate e focali, presenza di punte multifocali, punta onda e polipunta diffuse, accompagnate da un rallentamento dell'attività cerebrale di fondo. Da notare che la stimolazione luminosa intermittente non ha mai provocato alcuna attività parossistica. La **tabella 1** confronta il decorso delle crisi e i trattamenti usati nei due gemelli.

tab. 1 | **Decorso delle crisi e trattamenti adottati**

Gemello A	Gemello B
A 5 mesi comparsa della prima crisi in presenza di iperpiressia. Caratterizzata come una crisi tonico-clonica con deviazione degli occhi e breve durata. Successivamente sino all'età di 12 mesi, si sono presentate cinque crisi focali con evoluzione bilaterale tonico-clonica, di breve durata, sempre in presenza di iperpiressia.	A 5 mesi comparsa della prima crisi in presenza di iperpiressia. Caratterizzata come una crisi focale motoria con evoluzione bilaterale tonico-clonica, di lunga durata; dopo 1 mese, seconda crisi analoga e prolungata.
A 15 mesi iniziato il trattamento delle crisi con sodio valproato.	A 12 mesi iniziato il trattamento delle crisi con sodio valproato.
A 18 mesi comparsa di crisi di assenza, documentate in video-EEG.	Fino all'età di 2 anni e 1 mese, crisi tonico-cloniche con componente focale, con frequenza plurimensile, favorite dalla febbre.
A 2 anni comparsa di crisi di tipo mioclonico interessanti le estremità superiori e il capo.	All'età di 2 anni e 6 mesi, comparsa di crisi miocloniche e di assenza.
All'età di 2 anni e 9 mesi, episodio di crisi subentranti tonico-cloniche e cloniche, controllate con ormone adrenocorticotropico (ACTH) intramuscolo.	Alla stessa età del gemello A, episodio di crisi subentranti tonico-cloniche e cloniche, controllate con ACTH intramuscolo.
Dopo tale età, crisi tonico-cloniche, prevalentemente durante il sonno, sia in presenza che in assenza di iperpiressia, con una frequenza di 24-37 al mese.	Successivamente crisi tonico-cloniche e focali, prevalentemente durante il sonno e favorite dalla febbre, con una frequenza di 20-41 crisi al mese.
Dall'età di 2 anni e 6 mesi, comparsa di mioclono parcellare, parzialmente sensibile a piracetam.	Dall'età di 2 anni e 9 mesi, comparsa di mioclono parcellare, parzialmente sensibile a piracetam.

La DS è una encefalopatia epilettica rara ad insorgenza precoce, caratterizzata da crisi farmacoresistenti, disabilità intellettiva, disturbi motori e problemi comportamentali

Per entrambi i pazienti, la gestione delle crisi si è rivelata un percorso lungo e articolato, segnato da molteplici tentativi terapeutici nel corso degli anni. Per il **gemello A**, dopo l'inizio a 15 mesi di età della terapia con sodio valproato e clobazam, la situazione si è complicata intorno ai 23 mesi, quando si è osservato un peggioramento delle crisi con l'associazione di topiramato. A 24 mesi è stato introdotto levetiracetam, poi sostituito a 28 mesi da stiripentolo (fino a 50 mg/kg/die); quest'ultima modifica terapeutica ha permesso un miglioramento significativo riducendo di oltre il 50% la frequenza delle crisi, un risultato che si è mantenuto stabile per diversi anni. Intorno agli 11 anni e 5 mesi, il quadro era caratterizzato da crisi tonico-cloniche che si verificavano più volte a settimana, maggiormente frequenti durante il sonno e per lo più in assenza di febbre. L'aggiunta di una soluzione orale di cannabidiolo purificato (CBD) fino a 10 mg/kg/die alla terapia in corso (sodio valproato, clobazam e stiripentolo) ha portato a una riduzione delle crisi superiore al 50%. Un cambiamento notevole è avvenuto a 15 anni e 8 mesi con l'introduzione di fenfluramina, sempre in aggiunta agli altri farmaci: le crisi sono scomparse rapidamente. Tuttavia, dopo circa un mese, sono comparse gradualmente irritabilità, oppositività, agitazione psicomotoria e aggressività verso gli altri, sintomi che, pur parzialmente controllati da antipsicotici, si sono risolti solo circa due mesi dopo aver sospeso fenfluramina. Sfortunatamente, le crisi sono ricomparse circa un mese dopo l'interruzione.

Il percorso del **gemello B** è stato in gran parte sovrapponibile a quello del fratello. L'aggiunta di stiripentolo a sodio valproato (sempre fino a 50 mg/kg/die) a 2 anni e 6 mesi aveva portato a una riduzione superiore al 50% della frequenza delle crisi. Intorno agli 11 anni, le sue crisi erano principalmente focali e tonico-cloniche, manifestandosi con una frequenza circa settimanale, raramente durante la veglia, e per lo più in assenza di febbre. Similmente al fratello, l'associazione di CBD (10 mg/kg/die) a sodio valproato, clobazam e stiripentolo ha permesso di ottenere una riduzione delle crisi superiore al 50%. Come per il gemello A, a 15 anni e 8 mesi è stata introdotta fenfluramina, in associazione alla terapia in corso, con una rapida risposta positiva sulle crisi. La sospensione di questo farmaco è avvenuta dopo circa due mesi, motivata da una progressiva e scarsa tollerabilità alle frustrazioni e da un comportamento oppositivo, ed anche in correlazione allo stato comportamentale del gemello. Anche nel suo caso, le crisi sono ricomparse circa un mese dopo la sospensione.

Infine, è importante segnalare come anche alcune altre fra le terapie intraprese hanno causato effetti collaterali significativi. All'età di 23 mesi, nel gemello A, topiramato aveva determinato un incremento delle crisi e all'età di 3 anni, nel gemello B, levetiracetam era stato associato a cambiamenti dell'umore e irritabilità.

La sindrome di Dravet

La sindrome di Dravet (DS), nota anche come encefalopatia dello sviluppo ed epilettica (DEE), è una forma rara e grave di encefalopatia evolutiva ed epilettica. È caratterizzata da epilessia precoce, crisi epilettiche resistenti ai farmaci e varie comorbidità come disabilità intellettiva, disturbi motori e problemi comportamentali. Come evidenziato dai due pazienti descritti nel caso clinico, l'esordio della DS si verifica tipicamente nel primo anno di vita, spesso con crisi febbrili focali di lunga durata che evolvono in crisi afebbrili nel tempo.

Diagnosi e terapia

La diagnosi di DS si basa su una combinazione di:

- **caratteristiche cliniche**, quali l'insorgenza di crisi epilettiche febbrili nel primo anno di vita, seguita dallo sviluppo di molteplici tipi di crisi e da ritardo nello sviluppo

All'esordio i risultati dell'EEG possono risultare nella norma per mostrare poi, con il progredire della malattia, scariche epilettiformi multifocali o diffuse

La diagnosi tempestiva ha permesso di evitare l'utilizzo di alcune molecole, come i sodiobloccanti, note per essere controindicate in presenza di mutazioni di SCN1A

- **test genetici**, le mutazioni nel gene *SCN1A*, che codifica per la subunità alfa del canale del sodio voltaggio-dipendente, sono identificate nel 70-85% dei pazienti
- **studi elettrofisiologici**, i risultati dell'EEG sono spesso aspecifici nelle fasi iniziali, ma possono mostrare scariche epilettiformi multifocali o diffuse con il progredire della malattia.

I principali approcci terapeutici alla sindrome di Dravet sono illustrati nella **tabella 2**.

Entrambi i gemelli descritti presentano un quadro clinico di sindrome di Dravet, supportato dalla mutazione missenso identificata nel gene *SCN1A*. L'evoluzione clinica e quella evidenziata dall'EEG si sono dimostrate concordi con la diagnosi genetica e concordanti nei due gemelli nella espressione clinica. È particolarmente significativo che l'esordio e le caratteristiche specifiche delle crisi manifestate nel primo anno di vita – come l'inizio focale, gli episodi in presenza di febbre, la loro lunga durata e l'elevata frequenza – siano stati elementi fondamentali per orientare verso una diagnosi precoce, anche prima di avere la conferma genetica.

tab. 2 | **Principali terapie usate nella sindrome di Dravet**

	OPZIONI DI TRATTAMENTO
	NB: Evitare bloccanti dei canali del sodio
I linea	Valproato
II linea	Stiripentolo + valproato + clobazam Topiramato Dieta chetogenica Cannabidiolo, fenfluramina (a partire dai due anni di età)
III linea	Clonazepam Levetiracetam Zonisamide Etosuximide Fenobarbital Considerare la stimolazione del nervo vago

Modificato da Cardenal-Muñoz E, et al. Epilepsia Open. 2022

Conclusioni

Una diagnosi corretta e tempestiva è stata cruciale, in quanto ha permesso di evitare l'utilizzo di alcune molecole, come i bloccanti dei canali del sodio, note per essere controindicate in presenza di mutazioni del gene *SCN1A*. Le risposte alle terapie adottate, sia in termini di efficacia nel ridurre le crisi che per quanto riguarda gli effetti collaterali riscontrati, trovano ampio riscontro nella letteratura scientifica: l'efficacia di farmaci come stiripentolo e fenfluramina si è confermata superiore rispetto a quella di cannabidiolo ed è stato osservato l'atteso effetto collaterale sul comportamento legato all'utilizzo di fenfluramina.

Bibliografia

1. Wijnen B, Witlox W, Wolff R, et al. Fenfluramine for Treating Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. PharmacoEconomics. 2023; 41(1):33–42.
2. Wirrel EC. Treatment of Dravet Syndrome. Can J Neurol Sci. 2016; 43 Suppl 3:S13-8.
3. Guerrini R, Chiron C, Vandame D, et al. Toward Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first- line add- on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta- analysis. Epilepsia Open. 2024; 9(2):689-703.
4. Bacq A, Depaulis A, Castagné V, et al. An Update on Stiripentol Mechanisms of Action: A Narrative Review. Adv Ther. 2024; 41(4): 1351–1371.
5. Cardenal-Muñoz E, Auvin S, Villanueva V, et al. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe. Epilepsia Open. 2022; 7(1):11–26.

Malformazioni artero-venose polmonari



Francesca Travaglini
S.C. Radiologia, Dipartimento Tecnologie Avanzate Diagnostico Terapeutiche,
ASST GOM Niguarda Ca' Granda, Milano

Le malformazioni artero-venose polmonari (PAVMs) sono una rara condizione polmonare caratterizzata da comunicazioni fistolose anomale tra un'arteria e una vena polmonare, che "by-passano" il normale passaggio attraverso il letto capillare polmonare, determinando uno shunt destro-sinistro. La teleangiectasia emorragica ereditaria (HHT) si associa in circa l'80–90% a tutti i casi di PAVMs (1); i pazienti affetti hanno spesso PAVMs multiple. Le cause acquisite di PAVM, poco frequenti, possono essere pregressi interventi chirurgici, traumi, infezioni, sindrome epatopolmonare, cardiopatie congenite e patologie metastatiche (2).
L'esame di imaging per lo screening delle PAVMs nel sospetto di HHT è l'ecocardiografia transtoracica con mezzo di contrasto (TTCE). Nel sospetto di shunt destro-sinistro alla TTCE viene eseguita la TC con mezzo di con-

Le PAVMs sono comunicazioni anomale tra arterie e vene polmonari, spesso associate a teleangiectasia emorragica ereditaria

fig. 1 a | **Ricostruzione MIP nei 3 piani di voluminosa PAVM al lobo inferiore sinistro in giovane paziente affetta da HHT**



fig. 1 b | **Ricostruzione MIP sul piano assiale di voluminosa PAVM al lobo inferiore sinistro in giovane paziente con HHT**

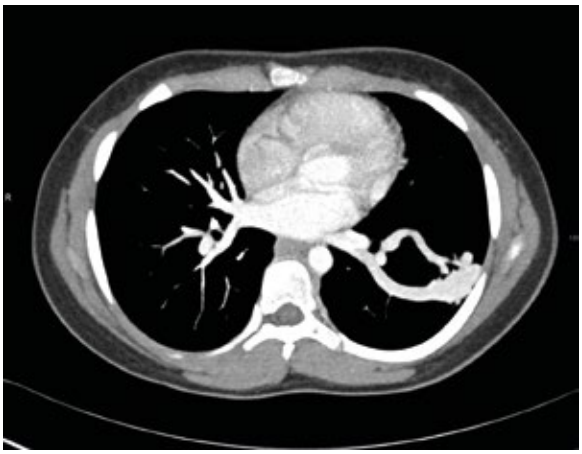
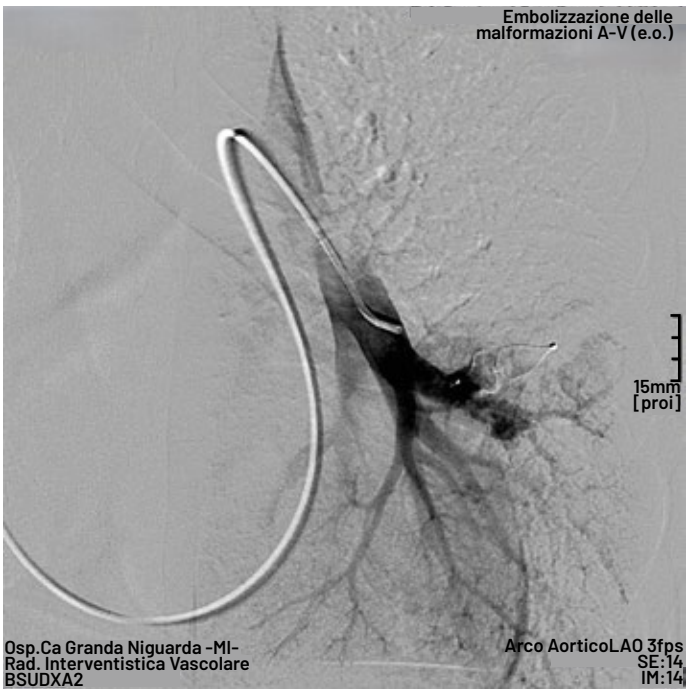


fig. 2 | **Controllo dopo procedura di embolizzazione di PAVM al lobo inferiore sinistro mediante posizionamento di plug endovascolare**



Per lo screening delle PAVMs nel sospetto di teleangiectasia emorragica ereditaria si utilizza l'ecocardiografia transtoracica con mezzo di contrasto

trasto organo-iodato e.v., utilizzando un protocollo angio-TC, ricostruzioni multiplanari (MPR) a strato sottile e un software di post-processing per generare immagini a proiezione di massima intensità (MIP) (**Fig. 1 A, B**).

Tutte le PAVMs dovrebbero presentare un'arteria afferente e una vena di drenaggio con un nidus vascolare interposto. La vena di drenaggio ha dimensioni maggiori rispetto all'arteria afferente. In rare occasioni i vasi della PAVM possono originare dal circolo sistemico. Le PAVMs hanno una predilezione per i lobi inferiori, il lobo medio e la lingula. Le PAVMs semplici sono caratterizzate da un'unica arteria afferente, mentre le PAVMs complesse presentano più di un'arteria afferente (3). Quando il diametro delle arterie afferenti delle PAVMs supera i 3 mm o quando i pazienti sono sintomatici viene effettuata l'embolizzazione transcatetere mediante coils o plugs (4, 5) (**Fig. 2**).

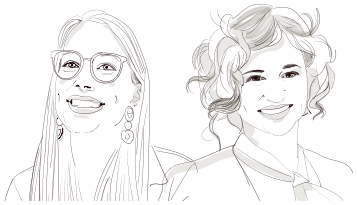
Il riconoscimento di un'arteria afferente e di una vena di drenaggio consente la diagnosi differenziale tra le PAVMs e altre anomalie vascolari e non vascolari.

Le principali diagnosi differenziali vascolari includono la mediastinite fibrosante, i collaterali veno-venosi e arterio-arteriosi, gli pseudoaneurismi dell'arteria polmonare, i vasi epatopolmonari, i vasi di Sheehan, le vene polmonari tortuose e le varici delle vene polmonari. Le principali diagnosi differenziali non vascolari comprendono granulomi, noduli, broncoceli, opacità a vetro smerigliato e atelettasia.

Bibliografia

1. Saboo SS, Chamarthy M, Bhalla S, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. Cardiovasc Diagn Ther. 2018;8(3):325–337.
2. Khurshid I, Downie GH. Pulmonary arteriovenous malformation. Postgrad Med J. 2002;78(918):191–197.
3. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet. 2011;48(2):73–87.
4. Maldonado JA, Henry T, Gutiérrez FR. Congenital thoracic vascular anomalies. Radiol Clin North Am. 2010;48(1):85–115.
5. Meek ME, Meek JC, Beheshti MV. Management of pulmonary arteriovenous malformations. Semin Intervent Radiol. 2011;28(1):24–31.

Sindrome di Alagille



Letizia Sardella[1,2], **Elisabetta Prada**[1]
[1]UOC Pediatria – Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile, ASST-Lariana, Como;
[2]Università degli Studi dell'Insubria

T., primogenito di genitori sani non consanguinei, nasce a termine da parto eutocico dopo gravidanza normodecorsa. Alla nascita buon adattamento alla vita extrauterina e parametri auxologici nella norma. Periodo neonatale fisiologico, assenza di malformazioni maggiori. A 7 anni di vita, durante un ricovero presso il nostro reparto di Pediatria per altri motivi, in considerazione della scarsa crescita staturo-ponderale (peso e altezza <3°pc), sono stati effettuati approfondimenti diagnostici tra cui valutazione oculistica con riscontro di embiontoxon posteriore e fundus oculi ipopigmentato.
Alla luce del reperto oftalmologico caratteristico, è stato eseguito cariotipo molecolare e confermato il sospetto clinico di sindrome di Alagille.

La sindrome

La sindrome di Alagille (ALGS) è una condizione genetica rara multisistemica, con un ampio spettro di variabilità clinica, anche tra individui della stessa famiglia. Le principali manifestazioni cliniche sono colestasi associata a scarsità dei dotti biliari alla biopsia epatica, ittero neonatale da bilirubina diretta, difetti cardiaci congeniti, anomalie scheletriche, anomalie oculari e caratteristiche facciali tipiche. Il sospetto clinico può essere rafforzato dalla presenza di scarsa crescita staturo-ponderale, ritardo dello sviluppo psicomotorio, immunodeficienza con infezioni ricorrenti, anomalie renali e vascolari.
Le note dismorfiche distintive sono la forma triangolare del viso con una fronte ampia ed un mento appuntito, naso lungo con punta bulbosa, occhi incavati ed ipertelorismo (**Fig. 1**). L'incidenza stimata attualmente con l'utilizzo della diagnosi molecolare è di circa 1:30.000; nonostante ciò, in considerazione dell'ampia variabilità clinica con cui si presenta la sindrome, è possibile che il dato sia sottostimato.

Criteri diagnostici

Per la diagnosi di ALGS bisogna considerare elementi clinici, familiari e genetici.
I criteri maggiori sono rappresentati da: difetti cardiaci congeniti, colestasi, anomalie scheletriche, manifestazioni oftalmologiche e dismorfismi facciali. In caso di sospetto clinico bisogna avviare il test genetico mirato.
Si pone diagnosi clinica di ALGS in un individuo con scarsità dei dotti biliari documentata alla biopsia epatica in associazione con almeno tre dei cinque criteri maggiori oppure in un individuo con uno solo dei cinque criteri maggiori ed una storia familiare positiva. Sulla base di questi criteri è possibile confermare la diagnosi clinica anche se l'esame genetico risulta negativo (2,5-4% dei casi).

fig. 1 | **T. all'età di 12 anni**



Crescita

Il ritardo di crescita è stato osservato nella maggior parte dei pazienti con ALGS; oltre la metà mostrano valori di altezza e peso al di sotto del 5° percentile. La causa è probabilmente multifattoriale: un'insufficiente assunzione calorica, il contributo della malattia cronica, il malassorbimento dei grassi dovuto alla colestasi ed un possibile ruolo diretto di *JAG1*.

Malformazioni e complicanze

La paucità dei dotti biliari è presente nella quasi totalità dei pazienti con ALGS e si può manifestare tramite ittero, soprattutto neonatale, prurito, xantomi, deficit di vitamine liposolubili ed insufficienza epatica fino alla necessità di trapianto.

Le malformazioni cardiache sono tra le più comuni (90% dei pazienti); tra queste la più caratteristica è la stenosi/ipoplasia della valvola polmonare (67%), seguita dalla tetralogia di Fallot (16%).

Tra le anomalie scheletriche, la più tipica è la presenza di vertebre a farfalla; possono essere presenti emivertebre e sono frequenti fratture patologiche alle ossa lunghe. La presenza di una stria biancastra localizzata nella membrana di Descemet sporgente nella camera anteriore (embriotoxon posteriore) è la manifestazione oftalmologica più frequente (78-89% dei pazienti) e non determina alcuna compromissione dell'acuità visiva. Più rare le malformazioni vascolari, la sindrome di moyamoya e le anomalie renali che includono displasia renale, acidosi tubulare ed ostruzione ureteropelvica.

Counseling genetico

La ALGS, a trasmissione autosomica dominante, può essere causata da una mutazione in eterozigosi del gene Jagged-1 (*JAG1*) sul cromosoma 20p12 oppure, in una percentuale minore di pazienti, da una mutazione nel gene *NOTCH2* sul cromosoma 1p12 (2.5% dei casi). Il meccanismo patogenetico alla base della sindrome, in caso di mutazione di *JAG1*, è quello dell'aploinsufficienza e può essere causata da varianti troncanti o delezione parziale/completa del gene *JAG1* nell'ambito di una microdelezione 20p12; le varianti *NOTCH2* tendono ad essere principalmente missenso ed il meccanismo della loro patogenicità non è stato ancora definito. Nonostante non siano osservate precise correlazioni genotipo-fenotipo nella sindrome, individui con mutazioni di *NOTCH2* hanno una minor prevalenza di anomalie cardiache, vertebrali e dismorfismi rispetto a quelli con la sindrome correlata a mutazioni di *JAG1* mentre hanno una maggior incidenza di patologie renali.

Rispetto ai soggetti con mutazioni di JAG1 quelli con mutazioni di NOTCH2 hanno una prevalenza minore di anomalie cardiache, vertebrali e dismorfismi ed una incidenza maggiore di patologie renali

Circa il 60% degli individui affetti da ALGS ha una alterazione genetica *de novo*, mentre il 40% ha un genitore affetto che spesso è paucisintomatico o asintomatico. La conferma diagnostica deriva tramite sequenziamento diretto dei geni *JAG1* e *NOTCH2* (in caso di forte sospetto clinico) o tramite array-CGH per dimostrare la presenza di una microdelezione 20p12 coinvolgente il gene *JAG1*.

Prognosi

Ad oggi non è stata descritta un'aspettativa di vita ridotta rispetto alla popolazione generale, eccetto per i pazienti con difetti cardiaci congeniti, trapianto epatico e sanguinamenti intracranici in cui la morbilità e la mortalità aumentano notevolmente.

Sostegno

Nel nostro paese è attiva l'Associazione Alagille Italia, costituita da famiglie di bambini affetti da questa malattia rara:
www.alagilleitalia.org - info@alagilleitalia.org

Bibliografia

- Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. Semin Liver Dis. 2021;41(4):525-537.
- Spinner NB, Loomes KM, Krantz ID, et al. Alagille Syndrome. 2000 May 19 [Updated 2024 Jan 4]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
- Isa HM, Alahmed FA. Clinical, Laboratory, Radiological, and Genetic Characteristics of Pediatric Patients with Alagille Syndrome. Adv Biomed Res. 2023;12:155.
- Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. Appl Clin Genet. 2016;9:75-82.

Fenilchetonuria: formazione neuropsicologica per l'individuazione precoce dei segni di decadimento cognitivo

Stefania Caviglia[1], Isabella Anzuino[2], Lidia Borghi[3], Sarah Carcereri[4], Giulio De Micco[5], Liliana Indelicato[6], Kyrie Piscopo[3]
[1]Già Dirigente Psicologo Servizio di Psicologia, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [2]Dipartimento di Psicologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano; [3]U.O.C. Psicologia Clinica, Presidio San Paolo - ASST Santi Paolo e Carlo, Milano; [4]Dipartimento di Pediatria C, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; [5]Dipartimento di Psicologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano - Dipartimento di Scienze della Vita e della Salute Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [6]U.O.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

La fenilchetonuria (PKU) è una malattia metabolica ereditaria causata da un'ampia gamma di mutazioni nel gene *PAH* (12q22-q24.2) che codifica per la fenilalanina (Phe) idrossilasi.
Lo screening neonatale esteso (SNE), in Italia obbligatorio e gratuito dal 1992, permette una diagnosi precoce; tuttavia, i nati prima di tale data e le persone provenienti da paesi dove lo SNE non è attuato possono incontrare difficoltà diagnostiche e d'indirizzo clinico. In assenza di diagnosi neonatale, i sintomi della PKU si osservano entro pochi mesi dalla nascita ed includono ritardo graduale dello sviluppo, arresto della crescita, microcefalia, convulsioni, tremori, eczema, vomito e odore di muffa. I pazienti non trattati con il necessario regime di dieta a ridotto contenuto di fenilalanina in combinazione con l'utilizzo di miscele aminoacidiche possono sviluppare alterazioni neurologiche e neurocognitive con deterioramento delle abilità cognitive e motorie in età adulta, mentre le linee guida europee per la PKU del 2017 indicano che la restrizione dietetica adottata entro i primi 10 giorni di vita consente il raggiungimento di un normale sviluppo cognitivo. Un'indagine condotta tra febbraio e marzo 2023 in 13 centri di riferimento regionali italiani ha mostrato che, come raccomandato dalle linee guida, il 61% dei dietisti ha modificato la propria pratica clinica e che l'85% dei centri è stato in grado di rispettare i tempi di gestione dei pazienti positivi allo SNE. Tuttavia, viene descritta un'incidenza elevata di disturbi da deficit di attenzione, iperattività e disturbi dell'apprendimento anche in pazienti in dietoterapia.
La compliance a lungo termine risulta infatti spesso problematica, a causa della difficoltà nel seguire nel tempo una dieta ristretta nonché nell'utilizzo delle supplementazioni aminoacidiche. A ciò in Italia si aggiunge il fatto che spesso gli adulti con PKU sono seguiti in contesti pediatrici, con conseguenti disagi psicologici, emotivi ed organizzativi che in molti casi portano il paziente a interrompere il follow-up e la terapia.
Le scarse prestazioni cognitive osservate in pazienti adulti più anziani risultano essere associate al precoce allentamento della dieta, mentre in quelli più giovani e che hanno seguito la dieta fin dalla prima infanzia, si registrano performance migliori. A partire dal 2018 è stato approvato il tratta-

La gestione precoce con la dieta consente uno sviluppo cognitivo normale, ma la compliance a lungo termine è complessa e la sua interruzione può causare deterioramento neurologico

mento farmacologico con pegvaliase, un analogo dell'enzima Phe idrossilasi che permette di ridurre i livelli di Phe nel sangue: questa terapia enzimatica sostitutiva (ERT) consente la gestione della PKU in pazienti dai 16 anni di età e con valori non controllati di Phe (>600 µmol/L).

La necessità della valutazione cognitiva e psicologica

Nonostante le evidenze crescenti, la valutazione neurocognitiva e psicopatologica dei pazienti con PKU, soprattutto in relazione alla dieta, è ancora poco attuata e scarsi sono i dati di letteratura relativi alla transizione dall'età pediatrica a quella adulta. Poiché molti centri hanno difficoltà nello svolgere un assessment cognitivo e psicologico del paziente adulto, è stato avviato un progetto pilota ECM di formazione sul campo con l'obiettivo di migliorare la competenza di psicologi e neuropsichiatri che già collaborano o che vorrebbero collaborare con i centri PKU. Fornire una conoscenza approfondita degli strumenti per un assessement neurocognitivo in grado di includere aspetti del comportamento psicologico e della qualità della vita (QoL) ed offrire al contempo un'occasione d'incontro tra i professionisti dei centri, facilitando la creazione di un network di psicologi che si occupano di PKU in Italia, rappresentano i principali obiettivi del progetto.

Il progetto di formazione: metodologia

Il progetto ha coinvolto i centri dell'Ospedale San Paolo di Milano, del Policlinico Universitario Fondazione A. Gemelli di Roma e dell'Ospedale Borgo Trento di Verona, con la partecipazione di due professionisti per centro.
Una survey per indagare gli strumenti di valutazione a disposizione del centro, le conoscenze degli operatori e le necessità formative individuali è stata somministrata a tutti i partecipanti prima dell'avvio del progetto. In seguito all'elaborazione dei risultati della survey, il progetto ha preso il via con un webinar introduttivo, seguito da sessioni pratiche in presenza per l'analisi degli aspetti psicologici e neurocognitivi emersi da casi clinici di pazienti in fase di transizione, ed è terminato con un webinar conclusivo.

Un progetto educazionale con l'obiettivo di formare psicologi e neuropsichiatri sull'assessment neurocognitivo dei pazienti adulti con PKU, migliorarne le competenze e favorire la collaborazione tra centri

La fotografia dei centri coinvolti

I dati della survey mostrano che il 50% dei centri ha un'esperienza di 10-20 anni, più del 30% di 5-10 e il rimanente <5 anni.
La gestione del paziente è svolta principalmente dal medico referente, specializzato in Malattie Metaboliche (MM), e dalla dietista, presente nel 70% dei casi (**Tab. 1**). Alcuni centri si avvalgono di altri professionisti quali il pediatra, il neuropsichiatra ed il nefrologo. Lo psicologo è presente in ogni centro, ma non si dedica esclusivamente al paziente con MM. Al momento non esiste un protocollo che definisce l'epoca del controllo psicologico, che viene quindi effettuato secondo le esigenze individuali.
Nessun centro dispone di protocolli standardizzati per la valutazione neuropsicologica e quasi nessuno tra i partecipanti ha esperienza nell'utilizzo di test cognitivi, adattivi, comportamentali e neuropsicologici in pazienti PKU. In tutti i centri viene condotto un colloquio anamnestico che comprende la raccolta delle criticità relative alla PKU, alla dietoterapia e alle eventuali problematiche familiari del paziente.

tab. 1 | **Caratteristiche dei centri coinvolti**

	Centro 1	Centro 2	Centro 3
Équipe	Pediatra/dietista/ psicologo/nefrologo	Medico/dietista/ psicologo	Medico metabolico/ psicologo/geriatra
Psicologi presenti (n)	2/2	1/1	3/2
Frequenza della visita psicologica	In base al caso clinico	Al controllo/ su richiesta/6 mesi/ andamento terapia	Su richiesta/6 mesi
Test disponibili	Non utilizzati	Non utilizzati	WISC-WAIS/WAIS

Per ogni centro sono inclusi due diversi gruppi

tab. 2 | **Test disponibili per le diverse età**

Sviluppo cognitivo e neuropsicologico	Sviluppo emotivo	Sviluppo adattivo Qualità della vita
Bayley III	Colloqui clinici	Scala ABAS
Scala Griffiths	Osservazione relazione genitore/bambino	PKU/QoL
Scale Wechesler WPPSI III, WISC V, WAIS IV	Osservazioni non strutturate per il bambino	
Valutazioni neuropsicologiche (funzioni esecutive, Brief P, 2, TOL)	Osservazioni individuali per identificare problematiche nell'adolescente e nell'adulto Parent stress index CBCL	

Solo in un centro è presente il materiale psicodiagnostico; non vengono utilizzati test specifici delle funzioni esecutive e cognitive. Lo psicologo risulta poco coinvolto nella gestione della PKU. Il 70% dei partecipanti afferma di avere una buona comprensione delle problematiche legate alla PKU, ma non tutti conoscono gli outcome della dietoterapia in termini di QoL, e solo il 50% è consapevole dell'impatto della ERT sulle modifiche dello stile di vita e dell'alimentazione. L'85% dei partecipanti non ha esperienza nella transizione all'età adulta e nessuno ha avuto modo di seguire pazienti in gravidanza. Tutti i partecipanti hanno manifestato interesse per conoscere e utilizzare i test cognitivi neuropsicologici non ancora disponibili nel centro di appartenenza, sperimentare con un tutor un percorso condiviso di interazione con il paziente e ricevere un protocollo integrato applicabile alle diverse fasce di età. La formazione sul campo è stata personalizzata in base alle esigenze dei singoli centri, discutendo su come impostare il colloquio in base alla storia clinica del paziente ed in relazione al vissuto familiare, che risulta di importanza fondamentale

La formazione è stata personalizzata sulle esigenze dei centri, discutendo l'impostazione del colloquio in base alla storia clinica del paziente e in relazione al vissuto familiare

Le valutazioni cognitive spesso rappresentano solo una fotografia del momento: è opportuno ripeterle durante il follow-up per comprendere l'evoluzione cognitiva del paziente

per l'accettazione degli integratori e delle terapie farmacologiche da parte del bambino. La **tabella 2** mostra gli strumenti che possono essere utilizzati per l'analisi degli aspetti di sviluppo cognitivi, comportamentali, adattivi e di QoL nelle differenti fasi di crescita.
Sono stati poi identificati i questionari di tipo adattivo che permettono di integrare la valutazione cognitiva e neuropsicologica, ma che non sono ancora disponibili nei centri. Infine, i casi clinici analizzati hanno evidenziato le difficoltà cognitive e comportamentali dei pazienti e l'importanza di un approccio di tipo multidisciplinare.

Spunti di riflessione e criticità

Dal percorso di formazione è emerso che:

- la gestione psicologica del paziente con PKU è estremamente complessa e i genitori sono spesso angosciati per la possibilità che il figlio non possa raggiungere uno sviluppo cognitivo nella norma
- gli elementi di criticità riguardano la gestione della dietoterapia; la possibilità di seguire il paziente nelle varie fasi della crescita potrebbe supportare la famiglia nell'affrontatore le difficoltà per tempo
- le esperienze e le competenze maturate da chi si occupa di PKU sono molto disomogenee.

Il percorso formativo ha uniformato l'approccio alla gestione cognitiva e psicologica. L'uso di protocolli condivisi favorirà confronti statistici e potenziali pubblicazioni. Dai commenti ai casi clinici sono emersi spunti rilevanti: la PKU non incide uniformemente sulle funzioni cognitive, con compromissione significativa della velocità visuo-attentiva. Esistono correlazioni tra livelli storici e attuali di Phe e performance cognitive. Tuttavia, le valutazioni cognitive, anche se appropriate, offrono solo un'istantanea e andrebbero ripetute in follow-up per

monitorare l'evoluzione del paziente. Si è discusso sul motivo per cui i dietisti accettino talvolta valori elevati di Phe. Spesso i pazienti non riescono a seguire diete con equivalenti o liste di scambio adatte alla loro tolleranza. Solo il 45% conosce le raccomandazioni dietetiche e appena il 27% sa quantificare il contenuto di Phe in almeno 3 su 4 prodotti alimentari. Tutti i centri hanno dimostrato di mirare a garantire un processo strutturato di transizione e presa in carico, coordinando responsabilità di pazienti, famiglie e operatori, in linea con le raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics.

È necessario costruire modelli di presa in carico condivisi tra pediatri e servizi dell'adulto, facendo rete tra i diversi centri

Un punto di forza del progetto è stata la presa di consapevolezza che la PKU è una malattia metabolica che può avere gravi ripercussioni psicologiche. Pertanto, una presa in carico adeguata deve includere un colloquio psicologico anamnestico e un follow-up multidisciplinare con medico, dietista, neurologo e psicologo/neuropsicologo.

CASO CLINICO 1

FRAGILITÀ COGNITIVE SELETTIVE IN UN ADOLESCENTE CON PKU: TRA DISOMOGENEITÀ DEL PROFILO INTELLETTIVO E COMPENSO PSICOSOCIALE

Adolescente con diagnosi da screening neonatale (SNE), in dietoterapia senza difficoltà. Presenta discalculia e deficit nella memoria di lavoro, con ripercussioni sul rendimento scolastico, ma senza difficoltà psicoemotive o sociali. Valori di fenilalanina (Phe) medio-alti, senza restrizioni dietetiche imposte. Valutazione cognitiva con Wechsler Intellingence Scale for Children (WISC-V): quoziente intellettivo totale (QIT) nella fascia molto bassa; comprensione verbale e ragionamento fluido nella norma; aspetti visuo-spaziali medio-bassi; working memory estremamente bassa. **I genitori non avevano riconosciuto le difficoltà come correlate alla malattia. Considerata l'attivazione di un supporto per il disturbo dell'apprendimento.**

CASO CLINICO 2

TRANSIZIONE ADOLESCENZIALE E AUTONOMIA NELLA GESTIONE DELLA PKU: TRA BILINGUISMO E CONFRONTO IDENTITARIO

Adolescente bilingue, diagnosticato da SNE, in fase di transizione. Buona rete sociale e supporto familiare. Seguito in pediatria fino ai 18 anni, poi inserito in un gruppo di transizione. Assume integratori e ha condiviso la propria condizione con i pari. Difficoltà nella gestione dietetica a causa dell'eccessivo controllo materno; **attivati percorsi per supportarne l'autonomia. Valutazione cognitiva con Wechsler Adult Intellingence Scale (WAIS-IV): QIT, working memory e velocità di elaborazione nella norma; buone performance nel ragionamento percettivo, ma deficit nella comprensione verbale, probabilmente dovuto al bilinguismo.**

CASO CLINICO 3

PKU E FUNZIONAMENTO COGNITIVO IN UN GIOVANE ADULTO: TRA VISSUTI DI DIVERSITÀ E RIDEFINIZIONE DELL'IDENTITÀ NELL'AUTONOMIA

Universitario e lavoratore part-time, con tratti adultomorfi nell'infanzia. Seguito clinicamente e psicologicamente presso centro di malattie metaboliche, ha sempre avuto difficoltà nella dietoterapia. Iniziata terapia enzimatica sostitutiva (ERT), con iniziali difficoltà nel controllo dei livelli di Phe. Riferisce vissuto di diversità legato alla malattia. Vede il passaggio al Centro adulti come una conquista di autonomia. Motivato e collaborativo. **WAIS-IV: QIT nella fascia inferiore della norma; performance migliori in area verbale e working memory (nella norma), mentre il ragionamento percettivo e la velocità di elaborazione sono borderline. Peggioramento rispetto alla valutazione del 2021 in aree visuo-percettiva, working memory e velocità di elaborazione; stabilità nell'area verbale.**

Per migliorare l'approccio neurocognitivo, è necessario ampliare gli strumenti di valutazione e il confronto tra specialisti. È inoltre fondamentale creare modelli condivisi di presa in carico tra pediatria e servizi per l'adulto, favorendo la collaborazione tra centri. Tra le criticità, nessun centro dispone di un'Unità Operativa di Psicologia dedicata alle Malattie Metaboliche (MM). Molte famiglie non sanno dell'esistenza di figure di supporto psicologico, e i pazienti spesso incontrano lo psicologo solo in età avanzata, compromettendo l'alleanza terapeutica necessaria alla compliance dietetica. Inoltre, lo psicologo non è sempre un dipendente strutturato, con possibili conseguenze sulla continuità assistenziale. La costituzione del gruppo di psicologi SIMMESN (Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale) ha migliorato il dialogo con gli specialisti in MM e il confronto sui bisogni clinici dei pazienti.

Conclusioni

Raccogliendo le raccomandazioni degli specialisti italiani a favore della creazione di una rete territoriale tra centri per la condivisione delle esperienze cliniche ed una gestione omogenea ed efficace dei pazienti, il progetto si è concluso con la consapevolezza da parte di tutti i partecipanti di quanto sia importante conoscere e utilizzare gli strumenti disponibili per la valutazione psicologica e neurocognitiva dei pazienti PKU.

Bibliografia

- Chen A, Pan Y, Chen J. Clinical, genetic, and experimental research of hyperphenylalaninemia. Front Genet. 2023;13:1051153.
- Feldmann R, Osterloh J, Onon S, et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Report of a 10-year follow-up. Mol Genet Metab. 2019;126(3):246-249.
- van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):162.
- Giorda S, Bernabei SM, Carella R, et al. Dietary management practices in phenylketonuria: results of an Italian multicentric survey and comparison with the European guidelines. JIM 2024; 1(1):e454.
- Arnold GL, Vladutiu CJ, Orlowski CC, et al. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2004;27, 137–143.
- Cazzorla C, Bensi G, Biasucci G, et al. Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. Mol Genet Metab Rep. 2018;16:39-45.
- Romani C, Manti F, Nardecchia F, et al. Cognitive outcomes and relationships with phenylalanine in phenylketonuria: A comparison between italian and english adult samples. Nutrients. 2020;12(10):3033.
- Witalis E, Mikoluc B, Motkowski R, et al. Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge and attitudes to the daily diet - multi-centre study. Nutr Metab (Lond). 2017;14:57.
- American Academy of Pediatrics, American Academy of family physicians; American College of Physicians; transitions clinical report authoring group, W.C. Cooley, P.J. Sagerman Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. Pediatrics. 2011; 128,182-200.
- Burlina A, Leuzzi V, Spada M, et al. The management of phenylketonuria in adult patients in Italy: a survey of six specialist metabolic centers. Curr Med Res Opin. 2021; 37(3):411-421.

Maralixibat, il primo inibitore del trasportatore ileale degli acidi biliari rimborsato dal SSN per la sindrome di Alagille

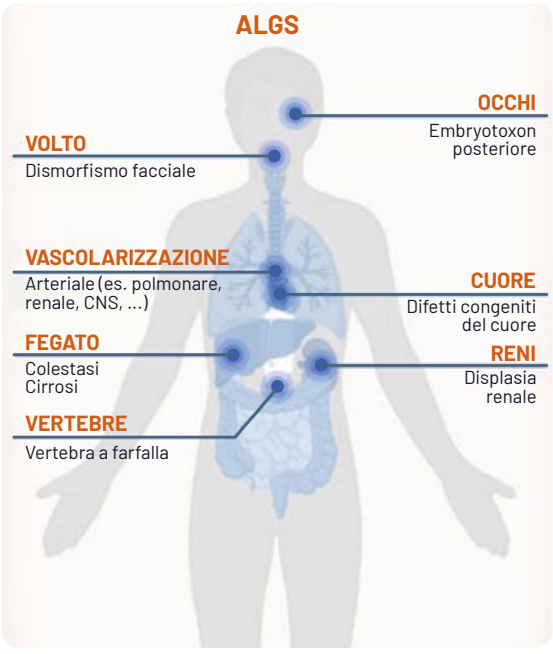


Emanuele Nicastro[1], Giusy Ranucci[2], Massimo Medaglia[3]
[1]ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo; [2]IRCCS UPMC-ISMETT Palermo; [3]Dephaforum srl

La sindrome di Alagille (ALGS) rientra nelle patologie colestatiche ed è una malattia rara multisistemica di origine genetica, causata da mutazioni nei geni *JAG1* e *NOTCH2*. *JAG1* è espresso in cellule mesenchimali dello spazio portale, cellule endoteliali ed epiteliali biliari e funziona come ligando per *NOTCH2*, che è espresso negli epatoblasti durante lo sviluppo del fegato. L'interruzione della comunicazione, mediata da *JAG1-NOTCH2*, tra cellule epiteliali biliari ed epatoblasti, disturba il corretto sviluppo delle vie biliari e si traduce nella paucità dei dotti biliari. La riduzione di numero e di calibro dei dotti biliari determina la ritenzione degli acidi biliari nel fegato, con conseguente colestasi e, in ultima istanza, infiammazione e danno epatico che compromettono il funzionamento dell'organo. La patologia si caratterizza per una penetranza incompleta ed una espressività variabile, che rendono il fenotipo clinico molto differente tra gli individui affetti, anche quando portatori delle stesse mutazioni. La ALGS si trasmette con un pattern autosomico dominante, ma in taluni casi nessuno dei genitori possiede la variante patogenica e la malattia è dovuta a mutazioni *de novo*. Le manifestazioni cliniche della ALGS sono numerose (**Fig. 1**) e variano ampiamente da paziente a paziente, sia per tipologia che per severità: la malattia può avere anche esito fatale (il tasso di mortalità stimato arriva fino al 10% dei pazienti), soprattutto in presenza di problematiche cardiache e malattia epatica avanzata. La prevalenza stimata della ALGS è di circa un caso ogni 30.000 nati; in Italia sono riconosciuti

La ALGS si caratterizza per penetranza incompleta ed espressività variabile che rendono il fenotipo clinico eterogeneo tra gli individui affetti, anche quando portatori delle stesse mutazioni

fig. 1 | **Sindrome di Alagille: manifestazioni cliniche**



European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2024

circa 150 pazienti diagnosticati, ma si ritiene che il numero effettivo di pazienti sia superiore.
La colestasi nell'ALGS si associa a prurito di entità variabile, che può essere molto severo al punto da influire profondamente sulla qualità della vita (QoL) dei soggetti affetti. Esso può rappresentare - se resistente alle terapie mediche - anche la principale indicazione al trapianto di fegato. Dai dati di coorti storiche, il prurito intrattabile era la principale indicazione al trapianto di fegato, essendo presente in più del 70% dei casi, e la principale indicazione alla diversione biliare, eseguita in passato nel 5% dei pazienti.

Un panel multidisciplinare per la gestione appropriata del paziente con ALGS

A fine 2024 un tavolo multidisciplinare di esperti si è riunito con l'obiettivo di raccogliere i problemi di gestione della sindrome di Alagille, dalla diagnosi al trattamento, alla QoL, evidenziandone i bisogni insoddisfatti ed ha proposto alcune raccomandazioni (**Tab. 1**) da adottare nel nostro paese per migliorare il percorso diagnostico terapeutico di questi pazienti e semplificarne l'accesso alla terapia.
Fino alla fine del 2023 in Italia non era infatti disponibile un trattamento farmacologico specifico della sindrome di Alagille, e nella pratica clinica erano utilizzate soltanto terapie di supporto. Tali terapie consistevano sostanzialmente in una dieta specifica e nell'utilizzo empirico di farmaci volti a tentare di controllare alcune manifestazioni cliniche, quali l'acido ursodesossicolico e la rifampicina per il prurito, utilizzati off-label per le loro proprietà coleretiche e per la capacità di modulare il prurito; le prove di efficacia, tuttavia, consistevano in esperienze aneddotiche o piccoli studi.
A causa della modesta efficacia dell'approccio medico e dell'incertezza delle opzioni chirurgiche non trapiantologiche (gravate anche da un significativo impatto della bilistomia sulla vita quotidiana), i bambini con la ALGS possono andare incontro al trapianto di fegato per le complicanze dell'epatopatia colestatica, come il prurito e gli xantomi, anche in assenza di cirrosi o end-stage liver disease. In generale, fino al 75% dei pazienti ALGS viene sottoposto a trapianto di fegato prima di arrivare all'età adulta. Tuttavia il trapianto di fegato in pazienti affetti da questa malattia multisistemica è molto complesso e gravato da numerosi rischi con un tasso di sopravvivenza post trapianto inferiore rispetto all'atresia delle vie biliari ed altre patologie colestatiche genetiche isolate.

Fino alla fine del 2023 in Italia non era disponibile un trattamento farmacologico specifico e nella pratica clinica erano utilizzate terapie di supporto

Maralixibat: studi clinici ed esperienza di real-world

Maralixibat è il primo farmaco rimborsato in Italia per il trattamento del prurito colestatico in pazienti affetti da ALGS di età pari e superiore a 2 mesi. Agisce inibendo il trasportatore degli acidi biliari ileali (ileal bile acid transporter, IBAT) e interrompendo la circolazione enteroepatica degli acidi biliari; pre-

tab. 1 | **Raccomandazioni del panel multidisciplinare di esperti per migliorare la gestione dei pazienti ALGS**

1. Percorso di **formazione** per sensibilizzare alcuni specialisti (principalmente pediatri, cardiologi, epatologi, gastroenterologi e dermatologi) sulla individuazione dei sintomi, che consenta di sospettare tempestivamente una diagnosi di ALGS.
2. Azione di **informazione** nei confronti dei medesimi specialisti inerente i centri di riferimento a cui il paziente deve essere inviato, al fine di confermare la diagnosi e la conseguente presa in carico.
3. Costituzione di una **rete di collaborazione multilivello**:
   a) tra centri di riferimento (Hub) affinché condividano i percorsi di diagnosi e trattamento dei pazienti, assicurandone una presa in carico omogenea sull'intero territorio nazionale; ad esempio, nel caso di maralixibat, definire i criteri comuni di accesso alla terapia.
   b) tra centri di riferimento (Hub) e centri periferici (Spoke) affinché questi ultimi abbiano le competenze necessarie per individuare i casi sospetti e gestire i follow-up dei pazienti sgravando i centri Hub che devono gestire una elevata numerosità di patologie epatiche.
4. Istituzione di un **Registro** dei pazienti ALGS che assicuri il recupero di informazioni nella real-life in un cluster così ristretto di pazienti per i quali le informazioni derivanti da RCT sarebbero comunque limitate. Analisi dei database amministrativi, per valutare l'impatto dell'adozione del medicinale su tutti i costi sanitari, non solo farmaceutici (riduzione accessi al PS, ricoveri, prestazioni ambulatoriali, prestazioni diagnostiche).

senta un assorbimento minimo a seguito di somministrazione orale, in quanto il bersaglio terapeutico si trova nel lume dell'intestino tenue.
Lo studio registrativo ha valutato l'efficacia di maralixibat nella riduzione degli acidi biliari sierici (sBA) e del prurito, osservando una riduzione media statisticamente significativa degli sBA rispetto al basale e rispetto al placebo. La gravità del prurito è stata misurata tramite il punteggio Itch Reported Outcome Observer (ItchRO[Obs]), una scala convalidata che viene compilata dalla persona che si prende cura del paziente: i pazienti trattati con maralixibat hanno mostrato una variazione clinicamente significativa e riduzioni statisticamente significative del punteggio ItchRO(Obs) rispetto al basale che era persa quando i pazienti passavano temporaneamente al placebo. Questo indica con sicurezza che l'effetto sul prurito è conseguente all'azione del farmaco.
Durante il trattamento con maralixibat sono stati inoltre osservati miglioramenti di vario grado del colesterolo e della gravità dello xantoma.
Il profilo di sicurezza di maralixibat (da RCP) è rassicurante e si basa sull'analisi aggregata dei dati ricavati dalla revisione di 5 studi clinici condotti in pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni con una durata mediana dell'esposizione di 2,5 anni. Le uniche reazioni avverse con frequenza molto comune sono esclusivamente di tipo gastrointestinale e prevedono possibile diarrea e dolore addominale, di gravità da lieve a moderata.
I dati degli studi clinici sembrano essere confermati anche nella pratica clinica: da uno studio multicentrico italiano, in 23 pazienti trattati circa il 90% ha avuto una riduzione significativa del prurito. Il farmaco, dunque, sta già incidendo molto positivamente sulla qualità di vita dei pazienti, rispondendo ad un bisogno terapeutico importante e offrendo un valore terapeutico aggiunto ai pazienti, spesso bambini molto piccoli, e potrebbe in futuro:

- ritardare il ricorso al trapianto di fegato
- evitare il ricorso al trapianto di fegato, specialmente nei casi in cui l'indicazione principale è il prurito intrattabile.

Riducendo gli acidi biliari sierici e il prurito, il trattamento con maralixibat incide positivamente sulla qualità di vita e offre un importante valore aggiunto ai pazienti

Bibliografia

- Vandriel SM, Li LT, She H, et al for The Global ALagille Alliance (GALA) Study Group. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. Hepatology. 2022; 77(2):512-529.
- Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet. 2021;398(10311):1581-1592.
- Sokol RJ, Gonzales EM, Kamath BM, et al. Predictors of 6-year event-free survival in Alagille syndrome patients treated with maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor. Hepatology. 2023;78(6):1698-1710.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2024;81(2):303-325.
- Matarazzo L, et al. Real world use of maralixibat in children with cholestasis due to alagille syndrome: interim results of an italian multicenter prospective study. Abstract in: ESPGHAN 55th Annual Meeting Abstracts. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2023; 76: 1-1407.

Ipertensione arteriosa polmonare: stato dell'arte delle terapie farmacologiche



Lorenzo Silva
S.C. Farmacia Aziendale, ASST Spedali Civili di Brescia

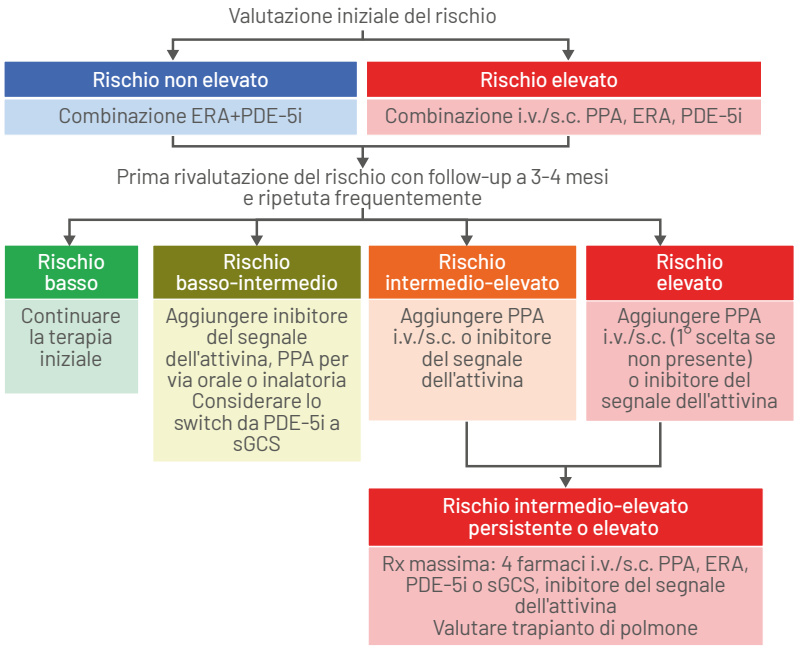
L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una condizione grave e progressiva che necessita di trattamenti farmacologici specifici per migliorare i sintomi, rallentare la progressione della malattia e aumentare la sopravvivenza. L'algoritmo terapeutico (1), presentato al settimo Simposio Mondiale sull'Ipertensione Polmonare, prevede una strategia di combinazioni terapeutiche dirette verso bersagli differenti in funzione del rischio di gravità della patologia (**Fig. 1**).

Antagonisti recettoriali dell'endotelina

Gli antagonisti recettoriali dell'endotelina (ERA) bloccano i recettori dell'endotelina-1, un potente vasocostrittore (**Fig.2**). **Bosentan** è il primo ERA approvato per il trattamento della IAP, blocca entrambi i recettori delle endoteline ET_A ed ET_B, riducendo la pressione polmonare. **Ambrisentan**, invece, è selettivo per ET_A, riduce la vasocostrizione mantenendo la produzione dei vasodilatatori ossido nitrico e prostaciclina mediata dal recettore ET_B. **Macitentan**, un ERA di seconda generazione, ha una durata d'azione più lunga e ha

Per migliorare i sintomi e rallentare la progressione della IAP sono previste combinazioni terapeutiche dirette verso bersagli differenti in funzione del rischio di gravità della malattia

fig. 1 | **IAP: algoritmo terapeutico**



ERA, antagonista recettoriale dell'endotelina; PDE-5i, inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5; PPA, agente della via della prostaciclina; sGCS, stimolatore della guanilato ciclasi solubile.

Chin KM, et al. Eur Respir J. 2024

mostrato di ridurre il rischio di eventi correlati alla IAP del 45%. Studi clinici hanno dimostrato che questi farmaci migliorano la capacità di esercizio e ritardano la progressione della malattia, con differenze negli effetti collaterali e nelle interazioni epatiche (2,3,4).

Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 e stimolanti guanilato-ciclasi solubile

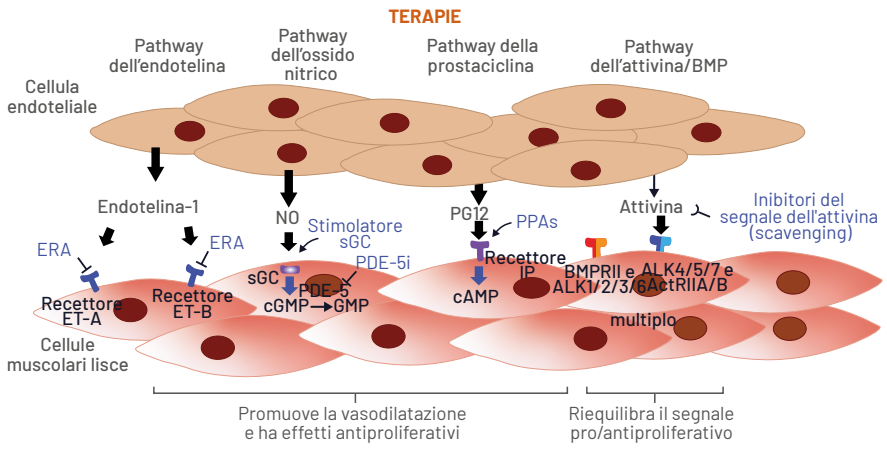
Gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), come **sildenafil** e **tadalafil**, favoriscono la vasodilatazione polmonare e la riduzione della pressione inibendo l'enzima PDE5, che degrada il GMP ciclico (cGMP) come rappresentato in **figura 2**.
Gli inibitori della PDE5 sono particolarmente efficaci nel migliorare la capacità di esercizio (5,6). Inoltre, tadalafil, ha una durata d'azione più lunga, consentendo una somministrazione giornaliera unica che può migliorare l'aderenza al trattamento. **Riociguat** invece, è un vasodilatatore con un duplice meccanismo d'azione, sensibilizza la guanilato-ciclasi solubile (sGC) all'ossido nitrico (NO) endogeno stabilizzando il legame NO-sGC e inoltre, stimola direttamente sGC indipendentemente da NO aumentando la generazione di cGMP e migliorando in misura significativa l'emodinamica vascolare polmonare e la capacità di esercizio fisico.

Analoghi della prostaciclina e agonisti dei recettori prostanoidi IP

Gli analoghi della prostaciclina, come epoprostenolo, inducono vasodilatazione e inibiscono la proliferazione delle cellule muscolari lisce (**Fig.2**). **Epoprostenolo** ha una brevissima emivita (3-5 minuti) e deve essere somministrato per infusione endovenosa continua con monitoraggio del paziente per il rischio di sviluppare infezioni. **Treprostinil**, invece, con una durata d'azione di 3-4 ore, è disponibile in formulazioni endovenose e sottocutanee, offrendo maggiore flessibilità e maneggevolezza. **Iloprost**, somministrato per via inalatoria, riduce gli effetti indesiderati, ma è meno potente e il suo utilizzo è riservato ai pazienti che non tollerano le forme infusionali.
Un'altra molecola in grado di agire come agonista sui recettori prostanoidi IP è **selexipag**, farmaco ad assunzione orale che induce la vasodilatazione delle arterie polmonari e l'inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce riducendo la resistenza vascolare polmonare (RVP) e migliorando la capacità di esercizio. In recenti studi e metanalisi, selexipag ha dimostrato di ridurre significativamente la mortalità e il rischio di progressione della malattia del 52% migliorando la qualità della vita dei pazienti trattati entro i 6 mesi dalla diagnosi (7,8)(**Fig. 2**).

Le terapie attuali hanno meccanismi d'azione che coinvolgono il segnale attraverso quattro pathway: endotelina-1, ossido nitrico, prostaciclina e proteina morfogenetica ossea/attivina

fig. 2 | **Meccanismi d'azione delle terapie per l'ipertensione polmonare**



ERA, antagonisti del recettore dell'endotelina-1; NO, ossido nitrico; PGI2, prostaciclina; PPA, agenti del pathway della prostaciclina; sGC, stimolatori della guanilato ciclasi solubile; PDE-5i, inibitori della fosfodiesterasi-5; BMPR, recettore della proteina morfogenetica ossea; ALK, chinasi dei linfociti anaplastici; ActR, recettore dell'attivina.

Chin KM, et al. Eur Respir J. 2024

Prospettive future

Nonostante i progressi terapeutici, la IAP continua a rappresentare una sfida clinica importante.
Nuove terapie sono in fase di sperimentazione e tra queste sta riscontrando grande successo sotatercept, il primo inibitore del segnale dell'attivina. L'aggiunta di **sotatercept** all'armamentario terapeutico ha portato un notevole ottimismo, in quanto è il primo trattamento ad agire su una via completamente nuova in quasi due decenni rendendo percorribile una terapia di combinazione completa. È in grado di agire come trappola di ligandi per le attivine e i fattori di crescita correlati, contribuendo a riequilibrare le vie di segnalazione che promuovono e inibiscono la crescita. Dai risultati ad oggi disponibili si evidenzia la sua efficacia nel migliorare la capacità di esercizio dopo 24 settimane (9), ma non solo, sotatercep ha portato anche miglioramenti significativi della pressione media dell'arteria polmonare rispetto al basale (-13,9 mmHg), della resistenza vascolare polmonare (-254,8 dyn-s-cm-5), della pressione atriale destra media (-2,7 mmHg) e della funzione del cuore destro (10).
Tuttavia, gli studi a lungo termine sono ancora in corso e saranno importanti per comprendere meglio i benefici complessivi e il profilo di sicurezza di questo farmaco.

Sotatercept migliora la capacità di esercizio dopo 24 settimane e migliora significativamente: pressione arteriosa polmonare rispetto al basale, resistenza vascolare polmonare, pressione atriale destra media e funzione cardiaca destra

Conclusioni

Sebbene i trattamenti attuali abbiano migliorato la prognosi e la qualità della vita, molte sfide rimangono da affrontare. La ricerca clinica in corso promette l'emergere di trattamenti sempre più mirati e personalizzati, migliorando ulteriormente la gestione della IAP e la qualità della vita dei pazienti.

Bibliografia

1. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2024; in press: 2401325.
2. Christopher JV, John GC. Bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension with the focus on the mildly symptomatic patient. Vasc Health Risk Manag. 2009:5:607-19.
3. Nazzareno G, Horst O, Ronald JO, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation. 2008;117(23):3010-9.
4. Tomás P, Igor A, Richard C, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(9):809-18.
5. Lewis JR, David BB, Thomas RF, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. Chest. 2011;140(5):1274-1283.
6. Ronald JO, Bruce HB, Nazzareno G, et al. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. J Am Coll Cardiol. 2012;60(8):768-74.
7. Chen M, Lai Y, Chen R, et al. Efficacy and safety of selexipag, an oral prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary hypertension: A meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther. 2022;72:102100.
8. Olivier S, Richard C, Kelly MC, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015;373(26):2522-33.
9. Marius MH, David BB, H Ardeschir G, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2023;388(16):1478-1490.
10. Souza R, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial. Eur Respir J. 2023; 62: 2301107.

Pegcetacoplan in pazienti con EPN: l'esperienza italiana in pratica clinica



Elisabetta Metafuni
Dipartimento di Scienze di Laboratorio ed Ematologiche, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Il panorama terapeutico dell'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) ha visto negli ultimi anni una notevole espansione nella ricerca di nuovi farmaci, con l'obiettivo di raggiungere una inibizione sempre più efficace del complemento e di poter offrire una qualità di vita sempre migliore a questa categoria di pazienti. Uno di questi farmaci è pegcetacoplan, inibitore prossimale del complemento, indicato per pazienti con anemia persistente dopo almeno 3 mesi di trattamento con un inibitore distale del complemento (1).

Lo studio italiano

Grazie alla preziosa collaborazione tra 17 centri italiani (**Fig. 1**) coinvolti nella gestione di pazienti affetti da EPN, è stato possibile analizzare i dati di real-world sull'utilizzo di pegcetacoplan nel nostro paese (2).

Sono stati inclusi nello studio 22 pazienti che avevano iniziato il trattamento con pegcetacoplan tra gennaio 2019 ed aprile 2024 con uso compassionevole (precedente alla determina Aifa del 2022) (3) e uso commerciale. Poco più della metà dei pazienti arruolati aveva una diagnosi di EPN classica, mentre i restanti avevano una diagnosi di EPN nel contesto di altra malattia ematologica (aplasia midollare, mielodisplasia o malattia mieloproliferativa cronica). Prima di iniziare pegcetacoplan, tutti i pazienti erano in trattamento con un inibitore distale del complemento, ed i principali motivi del cambio

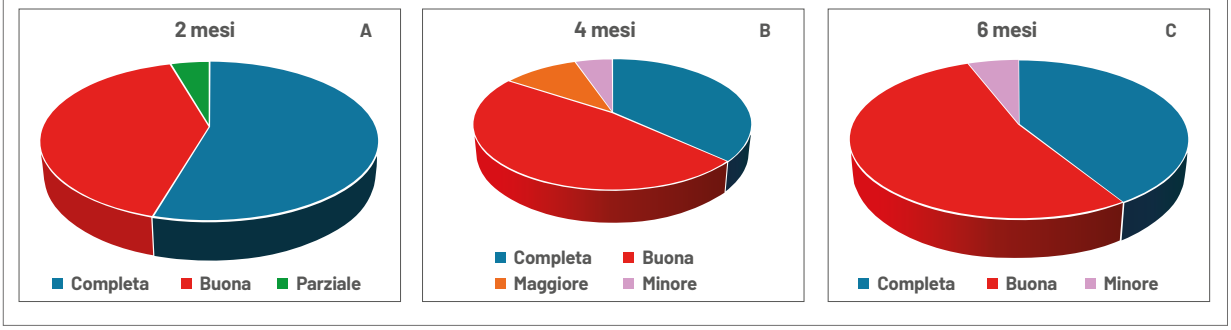
Ventidue pazienti con EPN afferenti a 17 centri italiani hanno ricevuto pegcetacoplan per almeno 3 mesi e i risultati sono stati valutati a 2, 4 e 6 mesi di trattamento

fig. 1 | **Centri italiani coinvolti nello studio di real-world sul trattamento con pegcetacoplan**



1. Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCCS, Roma
2. Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza
3. Azienda Ospedaliera di Novara
4. Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
5. Ospedale Federico II, Napoli
6. Polo Oncologico Giovanni XXIII, Bergamo
8. Azienda Ospedaliera Papardo, Messina
9. Ospedale San Raffaele, Milano
10. Ospedale Santissima Trinità, Cagliari
11. Policlinico San Martino, Genova
12. Grande Ospedale Metropolitano Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria
13. Presidio Ospedaliero Pescara
14. Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale Policlinico di Bari
15. Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo
16. Ospedale di Legnago
17. Policlinico Umberto I, Roma

fig. 2 | **Risposte a 2 mesi (A), 4 mesi (B) e 6 mesi (C) di trattamento con pegcetacoplan**



farmaco sono risultati "la persistente anemia" (con o senza trasfusione dipendenza), "l'emolisi extravascolare" e "l'inadeguata risposta al trattamento in corso" (mancata risposta o risposta minore nel 72% dei pazienti) (4). Tutti i pazienti hanno ricevuto pegcetacoplan per almeno 3 mesi, e i risultati sono stati valutati a 2 (22 pazienti), 4 (19 pazienti) e 6 mesi (16 pazienti) di trattamento (**Fig. 2**).

Il tasso globale di risposte accettabili ("buona", "maggiore" o "completa") (4) della corte studiata è stato del 95.4% a 2 mesi, 94.7% a 4 mesi e 93.7% a 6 mesi, il che dimostra che la risposta a pegcetacoplan è stata precoce e stabile nel tempo. Più nel dettaglio, il livello mediano di emoglobina raggiunto in corso di trattamento con pegcetacoplan è risultato essere di 3.5 g/dl superiore rispetto al livello basale a ciascun time point valutato.

Allo stesso modo il livello di latticodeidrogenasi e la conta assoluta dei reticolociti si sono significativamente ridotti in corso di trattamento, rientrando nei limiti di normalità. Non sono stati registrati episodi di trombosi. Sono invece stati riportati episodi di breakthrough emolisi (BTH) in 6 pazienti (27%), gestiti, a seconda del singolo caso, con supporto trasfusionale o terapia aggiuntiva inclusa la modifica della frequenza di somministrazione di pegcetacoplan e/o l'aggiunta di un secondo inibitore.

Il tasso di risposta a pegcetacoplan è risultato precoce e stabile nel tempo, con miglioramenti significativi nei parametri ematologici

Globalmente, 4 pazienti (18%) hanno interrotto il trattamento con pegcetacoplan, per ragioni non imputabili al farmaco in due casi, per BTH clinicamente rilevante in un caso e per reazione nel sito di iniezione nell'ultimo caso.

Il confronto con altri studi internazionali

I risultati della real-world italiana sono in linea con quelli dello studio registrativo PEGASUS (5) in termini di incremento sostenuto e duraturo del livello di emoglobina e di riduzione del fabbisogno trasfusionale, ma ne differiscono per un tasso più elevato di BTH (27% vs 10%).

Va però sottolineato che gli studi di real-world non dovrebbero essere comparati con i trial clinici, *in primis* per le differenti caratteristiche dei pazienti arruolati. Pertanto, risulta più appropriato comparare i risultati della real-world italiana con quelli di altre due real-world sull'utilizzo di pegcetacoplan recentemente pubblicate, quella condotta negli Stati Uniti d'America (USA) (6) e quella condotta in Francia e Inghilterra (UK/FR) (7).

I risultati della real-world italiana sono sovrapponibili a quelli delle altre due real-world in termini di risposte al trattamento con pegcetacoplan. Quanto al tasso di BTH il dato è sovrapponibile tra la real-world italiana e quella UK/FR, mentre non sarebbero state registrate BTH nella real-world USA.

Conclusioni

Lo studio di real-world italiano ha confermato l'efficacia di pegcetacoplan e la tollerabilità da parte del paziente, senza evidenza di eventi avversi gravi né complicanze trombotiche o infettive.

Occorre tenere bene a mente che l'efficace ini-

Lo studio conferma l'efficacia e la tollerabilità di pegcetacoplan, sottolineando l'importanza dell'aderenza al trattamento per minimizzare il rischio di BTH farmacocinetica

bizione dell'emolisi da parte di pegcetacoplan si traduce inevitabilmente in un significativo incremento della percentuale di cellule PNH a rischio di emolisi qualora dovesse verificarsi una inadeguata inibizione del complemento (8). Pertanto, è fondamentale, per i pazienti candidati a questo trattamento, la stretta aderenza alle modalità e frequenza di somministrazione, per ridurre al minimo il rischio di BTH farmacocinetica.

In ultimo, ma non per importanza, a differenza degli inibitori distali del complemento, per pegcetacoplan è necessaria una profilassi vaccinale per *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* oltre che per *Neisseria meningitidis*.

Bibliografia

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Aspaveli. Consultabile al link https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230215158394/anx_158394_it.pdf.
2. Metafuni E, Brioschi FA, Patriarca A, et al. Real-world evidence of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A nationwide Italian study. Br J Haematol. 2025;206(4):1246-1249.
3. Determina AIFA n. 532/2022. Consultabile al link https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_532-2022_Aspaveli.pdf.
4. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol. 2019;10:1157.
5. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2021;384(11):1028–37.
6. Mulherin B, Shenoy A, Arnett L, et al. Real-World Study of US Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Pegcetacoplan. Hematol Rep. 2024;16(4):669–681.
7. Griffin M, Kelly R, Brindel I, et al. Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol. 2024;99(5):816–23.
8. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. N Engl J Med, 2022;387:160-166.

ALAGILLE ITALIA

DA SOLI SIAMO **RARI**, INSIEME SIAMO **STRAORDINARI**!

Alagille Italia è la prima associazione italiana dedicata ai pazienti affetti da Sindrome di Alagille e alle loro famiglie.



Ogni esperienza è unica e deve essere trattata come tale!

La **Sindrome di Alagille** (ALGS) è una **rara malattia multisistemica di origine genetica**.
Le manifestazioni cliniche variano ampiamente da paziente a paziente e presentano diversi gradi di gravità, a seconda degli organi coinvolti e della manifestazione della malattia su questi organi.

Gli organi interessati

- FEGATO
- CUORE
- SCHELETRO
- OCCHIO
- FISIONOMIA FACCIALE
- SISTEMA VASCOLARE
- RENI

I NOSTRI **OBIETTIVI**

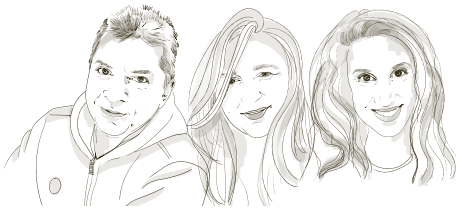
- Sostenere pazienti e famiglie
- Diffondere “cultura” sulla malattia
- Sensibilizzare sanità e istituzioni

Sei un paziente adulto o un genitore di un piccolo paziente pediatrico?
Scopri la forza del "NOI".
Iscriviti alla nostra community!

info@alagilleitalia.org

www.alagilleitalia.org

Associazione Italiana MAV Odv: rari, insieme



Alessio Nocentelli, Chiara Bonomi, Pamela Erba
Associazione Italiana MAV Odv

In un'epoca in cui i social network sono spesso accusati di alimentare isolamento e disinformazione, la storia dell'Associazione Italiana MAV Odv rappresenta un esempio virtuoso di come la tecnologia possa diventare uno strumento di aggregazione, solidarietà e attivismo per chi convive con una patologia rara.

Tutto ha inizio nel 2009, quando tre persone affette da malformazioni artero-venose (MAV), patologie rare e poco conosciute, si incontrano virtualmente su Facebook. Da questo primo scambio nasce il gruppo "Insieme contro le MAV", tutt'oggi attivo, che diventa in breve tempo un punto di riferimento per il confronto, il mutuo supporto e - soprattutto - per contrastare quel senso di isolamento che troppo spesso accompagna i pazienti affetti da malattie rare.

Col tempo, il numero dei partecipanti cresce e con esso anche la consapevolezza della necessità di un riconoscimento formale. È così che, il 23 marzo 2023, viene ufficialmente costituita l'Associazione Italiana MAV Odv, grazie all'impegno di Alessio Nocentelli (Presidente), Chiara Bonomi (Vicepresidente) e Pamela Erba (Segretaria). Fondata da pazienti, per i pazienti, l'Associazione nasce dal bisogno concreto di fornire informazioni, sostegno e visibilità a una condizione troppo spesso ignorata, non solo dalla società, ma anche dal mondo medico-scientifico.

Vivere con una MAV significa convivere con una minaccia costante: le variazioni della pressione arteriosa possono contribuire alla progressione della malformazione o all'insorgenza di eventi acuti

Vivere con una malformazione artero-venosa

Le MAV sono anomalie vascolari congenite, caratterizzate dalla presenza di una connessione anomala tra arterie e vene che bypassa la rete capillare fisiologica. In condizioni normali, il sangue arterioso ad alta pressione rallenta la sua corsa attraversando i capillari, per poi defluire nelle vene. In presenza di una MAV, questo passaggio non avviene in modo corretto: il sangue arterioso fluisce direttamente nelle vene con un'elevata velocità, determinando un sovraccarico emodinamico che può causare dilatazioni vascolari, rotture ed emorragie. Le MAV possono localizzarsi in qualsiasi distretto corporeo - dal sistema nervoso centrale agli arti, dagli organi interni ai tessuti molli - e i sintomi variano ampiamente in base alla sede, all'estensione e al grado di sviluppo della lesione. In molti casi, la diagnosi giunge tardivamente, spesso a seguito di eventi acuti come sanguinamenti o crisi neurologiche.

Per molti pazienti vivere con una MAV significa convivere con una minaccia costante: una sorta di "spada di Damocle" invisibile, ma sempre presente. Le variazioni della pressione arteriosa, anche quelle fisiologiche - come quelle che si verificano durante il sonno – possono infatti contribuire alla progressione della malformazione o all'insorgenza di eventi acuti.

Convivere con l'incertezza

I dubbi che affliggono chi convive con una MAV sono numerosi e spesso non trovano risposte chiare neppure in ambito clinico, per l'assenza di linee guida condivise e per la scarsa disponibilità di dati

scientifici: *Posso volare in aereo? È sicuro affrontare un parto naturale? Posso praticare sport ad alta quota? Esistono controindicazioni per quel determinato farmaco?* L'assenza di evidenze specifiche rende ogni scelta un potenziale rischio e impone una continua mediazione tra prudenza e qualità della vita.

A ciò si aggiunge un ulteriore carico, spesso sottovalutato: quello psicologico ed economico. L'incomprensione sociale, la difficoltà a spiegare sintomi invisibili, l'onere delle spese per esami specialistici e per gli spostamenti verso i centri di riferimento costituiscono i fardelli quotidiani dei pazienti e delle loro famiglie. In molti casi, infatti, la gestione delle MAV richiede l'intervento di centri altamente specializzati, che potrebbero in molti casi trovarsi distanti dal domicilio del paziente e comportare spese non sempre coperte dal Servizio Sanitario Nazionale.

Dalla consapevolezza alla ricerca

Il motto dell'Associazione "*Siamo rari, insieme*" riflette una duplice verità: la rarità della condizione e la forza del gruppo. Perché la conoscenza, quando condivisa, diventa uno strumento potente di cambiamento. E sapere di essere affetti da MAV, per quanto difficile da accettare, può trasformarsi in una opportunità: quella di monitorare precocemente la patologia, accedere a cure mirate e, auspicabilmente, contribuire all'avanzamento della ricerca.

Supportata da un team multidisciplinare di esperti, l'Associazione promuove una corretta informazione, stimola l'attenzione della comunità scientifica e sostiene i pazienti nel loro percorso clinico e personale

In quest'ottica, l'Associazione Italiana MAV Odv è supportata da un gruppo multidisciplinare composto da specialisti esperti nel trattamento delle anomalie vascolari, con l'obiettivo di promuovere una corretta informazione, stimolare l'attenzione da parte della comunità scientifica e sostenere i pazienti nel loro percorso clinico e personale.

Per sapere di più sulle attività dell'Associazione, è possibile visitare il sito ufficiale www.associazioneitalianamav.org, seguire i canali social Facebook e Instagram, oppure scrivere all'indirizzo email: info@associazioneitalianamav.org

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO IX - N. 2 GIUGNO 2025
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITÀ IN MEDICINA

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 11 del 10 gennaio 2017

editore medpoint

Med Point srl
Via G.B. Giorgini, 16 - Milano
Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
e-mail medpointsrl@medpointsrl.it - www.medpointsrl.it

Direttore Responsabile: Ida Tacconi
Redazione: Luca Annovazzi, Monica Luciani
Direzione grafica: Silvia Patrini
Impaginazione: Marcella Ronca
Segreteria di Redazione: Arianna Nespolon - arianna.nespolon@medpointsrl.it
Stampa: MAGICGRAPH SRL - Busto Arsizio (VA)

@ 2025 **Med Point srl** Tutti i diritti riservati. All rights reserved.

Ogni diritto sul presente lavoro è riservato ai sensi della normativa vigente. La traduzione, l'adattamento, l'elaborazione, la riproduzione con qualsiasi mezzo (compresa la memorizzazione elettronica), totali o parziali, di tutto il materiale contenuto in questa rivista sono riservati per tutti i paesi.

Inquadra
il **QR code** per accedere
rapidamente al sito
www.malattierare.eu

we bring **something rare** to rare diseases



At Sobi, we're dedicated to transforming the lives of people with rare diseases. This is why we specialise in rare diseases, in developing ground-breaking treatments, and in strong partnerships with patients and other stakeholders.

sobi.com

sobi
rare **strength**

Sobi and Rare Strength are trademarks of Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). © 2022 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – All rights reserved
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm, Sweden +46(0)8 697 20 00
Date of preparation: January 2025 NP-39309

www.malattierare.eu

Questo numero è stato realizzato con il contributo non condizionato di:







